

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 7 月 17 日 (17.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/057254 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/473,  
A61P 13/00, 13/08, 43/00, C07D 471/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13653

(22) 国際出願日: 2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-402064  
2001 年 12 月 28 日 (28.12.2001) JP  
特願 2002-72027 2002 年 3 月 15 日 (15.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原 雄二  
(ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒664-0874 兵庫県 伊  
丹市 山田 3 丁目 3 番 8 号 Hyogo (JP). 石地 雄二  
(ISHICHI, Yuji) [JP/JP]; 〒590-0143 大阪府 堺市 新  
樽尾台 2 丁目 2 番 1-2 1 4 Osaka (JP). 土居 孝行  
(DOI, Takayuki) [JP/JP]; 〒545-0042 大阪府 大阪市阿  
倍野区 丸山通 1 丁目 6 番 1 8 号 Osaka (JP). 長袋 洋  
(NAGABUKURO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒533-0003 大阪府  
大阪市東淀川区 南江口 1 丁目 3 番 2 5-6 0 3 号  
Osaka (JP). 神崎 直之 (KANZAKI, Naoyuki) [JP/JP];

〒567-0867 大阪府 茨木市 大正町 2 番 1 5-2 0 3  
Osaka (JP). 池内 元樹 (IKEUCHI, Motoki) [JP/JP];  
〒662-0812 兵庫県 西宮市 甲東園 1 丁目 9 番  
1-1 0 2 号 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒532-0024 大阪府 大阪市淀川区 十三本町 2 丁目  
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-  
aka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR URINARY DISTURBANCE

(54) 発明の名称: 排尿障害予防治療剤

(57) Abstract: Preventives/remedies for urinary disturbance containing a compound having both of an acetylcholine esterase in-  
hibitory effect and an  $\alpha 1$  antagonistic effect which exhibits an excellent effect of improving the urinary function of the bladder (i.e.,  
effects of improving urine flow rate and urinary efficiency) without affecting the urinary pressure or the blood pressure.

(57) 要約:

優れた膀胱の排尿機能改善作用 (尿流率および排尿効率の改善作用) を示し、  
排尿圧および血圧に影響を与えない、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha$   
1 拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤に関する。



WO 03/057254 A1

## 明 細 書

## 排尿障害予防治療剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬、より詳しくは排尿障害予防治療剤に関する。

## 背景技術

下部尿路疾患は、尿の蓄積（蓄尿）から排泄（排尿）の過程における自覚的あるいは他覚的異常の総称であり、蓄尿障害（尿失禁、頻尿等）、排尿障害（排尿困難、排尿痛、尿路閉塞等）等に分けられる。下部尿路疾患は、若年層からも見受けられるが、近年、高齢化社会の進展とともに、高齢者の下部尿路疾患、特に排尿障害、とりわけ前立腺肥大症に伴う排尿困難が大きな社会問題となっている。

排尿は、排尿中枢の支配下、骨盤神経等の副交感神経、下腹神経等の交感神経及び陰部神経等の体性神経からなる末梢神経系が司っており、種々の神経伝達物質（例えば、アセチルコリン、ノルアドレナリン、ATP、サブスタンスP、ニューロペプチドY等）の関与が示唆されている。

排尿障害、特に排尿困難の治療薬としては、膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させる薬剤、又は、尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させる薬剤が用いられる。膀胱筋に働き、その収縮力を増強させる薬剤としては、例えばベサネコール等のコリン作用剤、ジスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤等が使用されているが、例えば、ベサネコールは蓄尿期の膀胱筋も収縮させ膀胱の蓄尿機能を損なうと共に、流涙、発汗、胃腸障害、腹痛等の副作用があり、妊婦、消化性潰瘍、器質的腸管閉塞、喘息、甲状腺機能亢進症等には禁忌であり、未だ満  
25 足な薬剤は見出されていない。

膀胱筋収縮力の増強作用を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、例えば、ジスチグミン、ネオスチグミン等が知られている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は排尿時に骨盤神経終末から遊離されるアセチルコリンの作用を



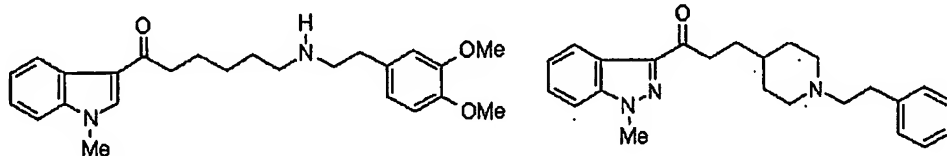
増強することから排尿時の膀胱筋の収縮を増強し排尿の生理機構を考えるとすぐれた薬剤である。しかしながら、例えば、ジスチグミンは膀胱筋を収縮させる一方で、その強いニコチン作用により尿道括約筋を収縮し、尿道抵抗を増大させるために排尿効率が悪く、臨床での効果が不十分であり、高圧排尿の危険性も指摘されている。また、ネオスチグミンは、作用持続が短いため治療には用いられない（例えば、非特許文献1参照。）。

尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させる薬剤としては、例えば、タムスロシン、プラゾシン、アルフゾシン、ナフトピジル、ウラピジル等の $\alpha_1$ 受容体拮抗剤が用いられ、残尿感、夜間頻尿などの自覚症状の改善に効果があることが報告されているが、副作用として起立性低血圧などの降圧作用があり治療には注意が必要である。

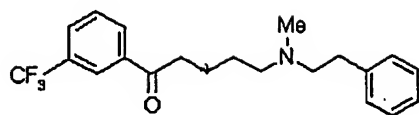
一方、特許文献1には、排尿障害（排尿困難）の予防・治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が記載されており、 $\alpha_1$ 受容体拮抗剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を組み合わせることで、尿流率を大きく改善されることが報告されている。しかしながら、2剤の併用は、投与される患者の負担や調剤等の手間を考えれば、治療の面でも医療経済の面でも満足できるものではない。また、併用による薬物相互作用により、副作用の増悪や死亡事故が起こる可能性が指摘されており、十分な注意を払う必要がある。

また、種々の薬理作用を有するアミン化合物が以下のように報告されている。

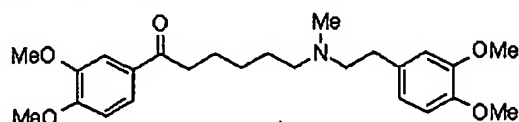
(1) 特許文献2には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。



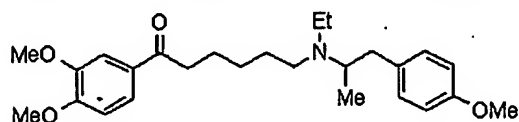
(2) 特許文献3には、中枢神経疾患等の治療剤として用いられる $\sigma$ -リガンドとして、例えば下式化合物が記載されている。



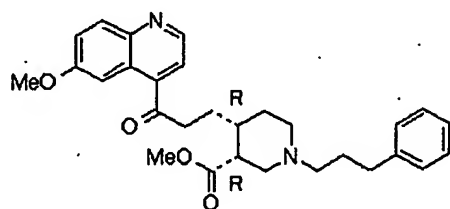
(3) 特許文献 4 には、硫黄含有化合物の合成中間体として、例えば下式化合物が記載されている。



5 (4) 特許文献 5 には、精神安定剤等として用いられる 4-アミノプロクロフェノン類の誘導体として、例えば下式化合物が記載されている。

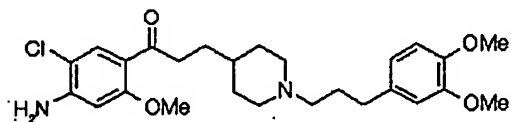


(5) 特許文献 6 には、抗菌剤として用いられる化合物として、例えば下式化合物が記載されている。



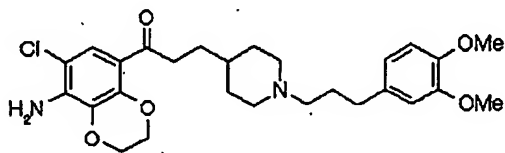
10

(6) 特許文献 7 には、5-HT<sub>4</sub> 受容体リガンドとして、例えば下式化合物が記載されている。

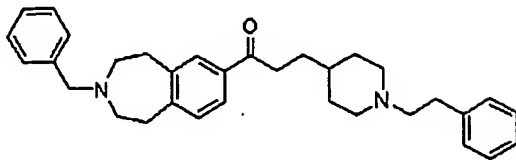


(7) 非特許文献 2 には、5-HT<sub>4</sub> 受容体拮抗剤として、例えば下式化合物が記載

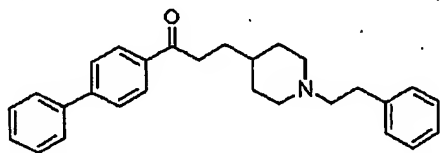
15



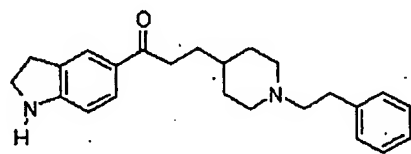
(8) 特許文献 8 には、熱産成促進作用、抗肥満作用等を有する化合物として、例えば下式化合物が記載されている。



(9) 特許文献 9 には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式  
5 化合物が記載されている。

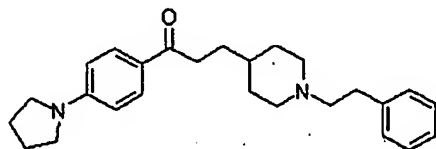


(10) 特許文献 10 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられる  
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されて  
いる。

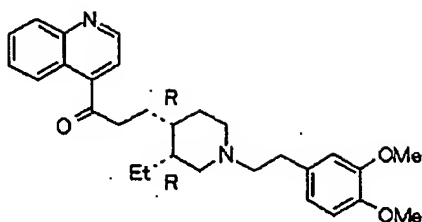


10

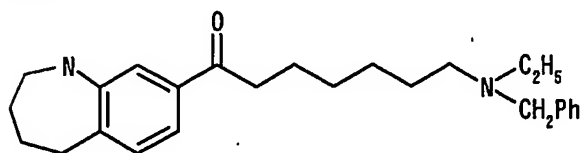
(11) 特許文献 11 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられる  
アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されて  
いる。



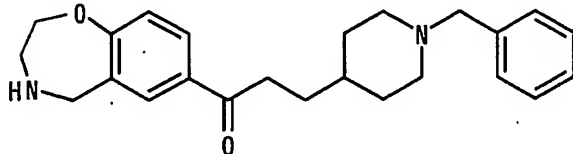
15 (12) 特許文献 12 には、降圧剤または抗不整脈剤として用いられる化合物と  
して、例えば下式化合物などが記載されている。



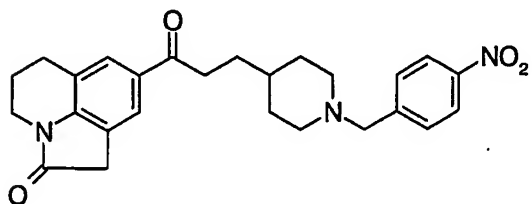
(13) 特許文献 1 3 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。



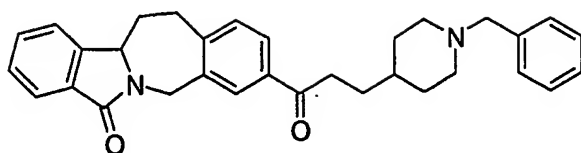
(14) 特許文献 1 4 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。



(15) 特許文献 1 5 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。



(16) 特許文献 1 6 には、アルツハイマー型痴呆症の治療剤として用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、例えば下式化合物などが記載されている。



しかしながら、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  受容体拮抗作用を併有する化合物、およびその排尿障害（排尿困難）の予防治療剤としての作用については、今まで何ら報告も示唆も開示もされていない。

- 5     また、イン ビゴにおける前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬の評価法として、例えば、非特許文献 3～5 には、フェニレフリンを負荷した動物を用いて薬物投与による尿道内圧の低下を測定する方法が記載されている。しかしながら、この方法は内圧の変化を観測する手法であって、その時の尿流については測定することができない。
- 10     一方、尿道（あるいは膀胱）内圧と尿流を同時に評価する方法としてプレッシャー フロー スタディ (Plessure Flow Study) が知られる。例えば、非特許文献 6 にはヒトにおけるプレッシャー フロー スタディの適用に関する記載がある。また、非特許文献 7～9 には実験動物におけるプレッシャー フロー スタディについて記載されている。しかしながら、これらの文献にはフェニレフリン
- 15     を負荷した動物モデルを用いたケースがなく、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬の評価を適切に行うことができない。

【非特許文献 1】

「神経因性膀胱の診断と治療」第 2 版、服部孝道、安田耕作著、医学書院 p.105-106, p.139

20     【非特許文献 2】

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 1995 年, 第 5 巻, p. 2119-2122

【非特許文献 3】

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 25     1999 年, 第 291 巻, p. 81

【非特許文献 4】

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,  
2002 年, 第 300 卷, p.487

【非特許文献 5】

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,  
5 2002 年, 第 300 卷, p.495

【非特許文献 6】

The mechanics and hydrodynamics of the lower urinary tract,  
Medical physical handbooks. Bristol, 1980 年

【非特許文献 7】

10 The Journal of Urology, 1995 年, 第 154 卷, p.580

【非特許文献 8】

American Journal of Physiology, 1995 年, 第 269 卷, p.98

【非特許文献 9】

Neurourology and Urodynamics, 1996 年, 第 15 卷, p.513

15 【特許文献 1】

欧州特許出願公開第 1 1 1 8 3 2 2 号明細書

【特許文献 2】

欧州特許出願公開第 5 6 2 8 3 2 号明細書

【特許文献 3】

20 国際公開第 9 5 / 1 3 1 号パンフレット

【特許文献 4】

英国特許出願公開第 1 4 8 9 0 8 0 号明細書

【特許文献 5】

米国特許第 4 0 0 1 3 1 2 号明細書

25 【特許文献 6】

国際公開第 0 1 / 2 5 2 2 7 号パンフレット

【特許文献 7】

国際公開第 9 4 / 2 7 9 6 5 号パンフレット

## 【特許文献 8】

国際公開第 98/46590 号パンフレット

## 【特許文献 9】

特開平 6-263733 号公報

## 5 【特許文献 10】

欧州特許出願第 487071 号明細書

## 【特許文献 11】

欧州特許出願第 378207 号明細書

## 【特許文献 12】

## 10 欧州特許出願第 30044 号明細書

## 【特許文献 13】

欧州特許出願第 560235 号明細書

## 【特許文献 14】

欧州特許出願第 567090 号明細書

## 15 【特許文献 15】

欧州特許出願第 607864 号明細書

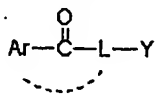
## 【特許文献 16】

欧州特許出願第 655451 号明細書

## 20 発明の開示

本発明は、排尿障害治療作用を有することが知られている公知の化合物及びその併用に比べて、治療効果および利便性が高く、副作用の少ない、排尿障害、特に排尿困難の予防治療剤の開発を目的とする。さらに、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬のより有効なイン ビが評価法の開発を目的とする。

25 本発明者らは、この様な現状に鑑み、排尿効率が高い新しい排尿障害予防治療剤、特に排尿困難の予防治療剤の探索研究を進め、鋭意検討した結果、式

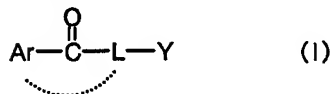


〔式中の各記号の意義は後述する。〕で表される特異な化学構造のアミン化合物が、その特異な構造に基づいて予想外にもアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 受容体拮抗作用を併有し、優れた膀胱の排尿機能改善作用(尿流率および排尿効率の改善作用)を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えず、予想外にも優れた排尿障害、特に排尿困難の予防・治療作用等を有していることを見出した。また、これらの化合物をインビボで評価するにあたり、プレッシャーフロースタディを $\alpha$ アゴニスト(フェニレフリン)負荷モルモットに適用することによって、予想外にも簡便かつ正確に前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬の評価を行えることを見出した。これらに基づいて本発明を完成した。

10 即ち、本発明は、

〔1〕アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤、

〔2〕アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する、式



15 〔式中、Arは縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、Lは置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを示すか、またはArとの間で環を形成していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる前記〔1〕記載の剤、

〔3〕Lが置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレン基である前記〔2〕記載の剤、

〔4〕前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である前記〔1〕記載の剤、

25 〔5〕化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用のそれぞれの $IC_{50}$ 値が約1:100~約100:1の比率である前記〔1〕記載の剤、

〔6〕化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用のそれぞれの $IC_{50}$ 値が約1:1~約30:1の比率である前記〔1〕記載の剤、



〔7〕尿流率の改善作用を示す用量で血圧低下を示さない前記〔1〕記載の剤、

〔8〕投与後の尿流率が投与前に対して約20%以上改善される用量で、投与後の血圧低下が投与前に対して約10%以内である前記〔7〕記載の剤、

〔9〕排尿効率の改善作用を示す用量で血圧低下を示さない前記〔1〕記載の剤、

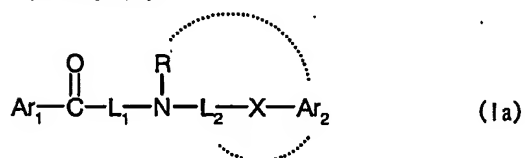
5 〔10〕投与後の排尿効率が投与前に対して約10%以上改善される用量で、投与後の血圧低下が投与前に対して約10%以内である前記〔9〕記載の剤、

〔11〕起立性低血圧を伴わない前記〔1〕記載の剤、

〔12〕哺乳動物に対してアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物の有効量を投与することを特徴とする排尿障害の予防・治療方法、

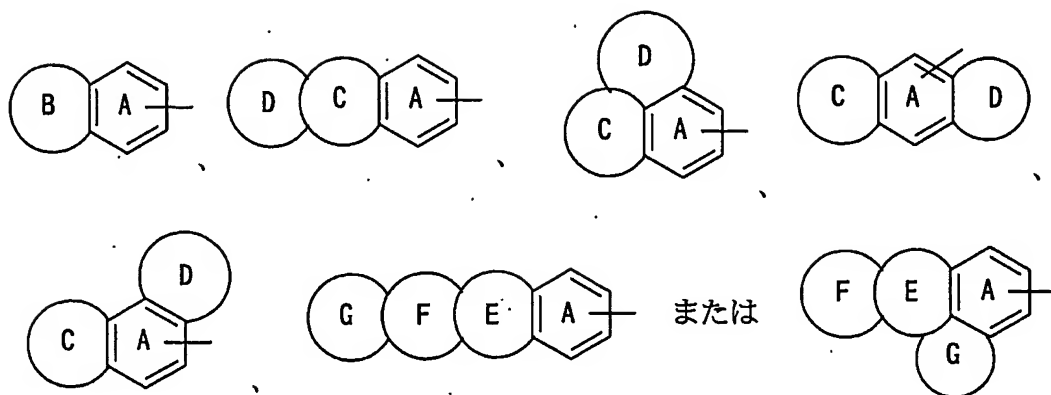
〔13〕アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物の排尿障害予防治療剤製造における使用、

〔14〕式



15 〔式中、 $\text{Ar}_1$ は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $\text{L}_1$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{4-6}$ アルキレン基を示し、 $\text{L}_2$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $\text{R}$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{X}$ は結合手、酸素原子又は $\text{NR}^{1a}$  ( $\text{R}^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)を示し、 $\text{Ar}_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、または $\text{Ar}_2$ と $\text{R}$ 、もしくは $\text{Ar}_2$ と $\text{L}_2$ とが互いに結合し環を形成していてもよい。〕で表される化合物又はその塩、

〔15〕 $\text{Ar}_1$ が、式

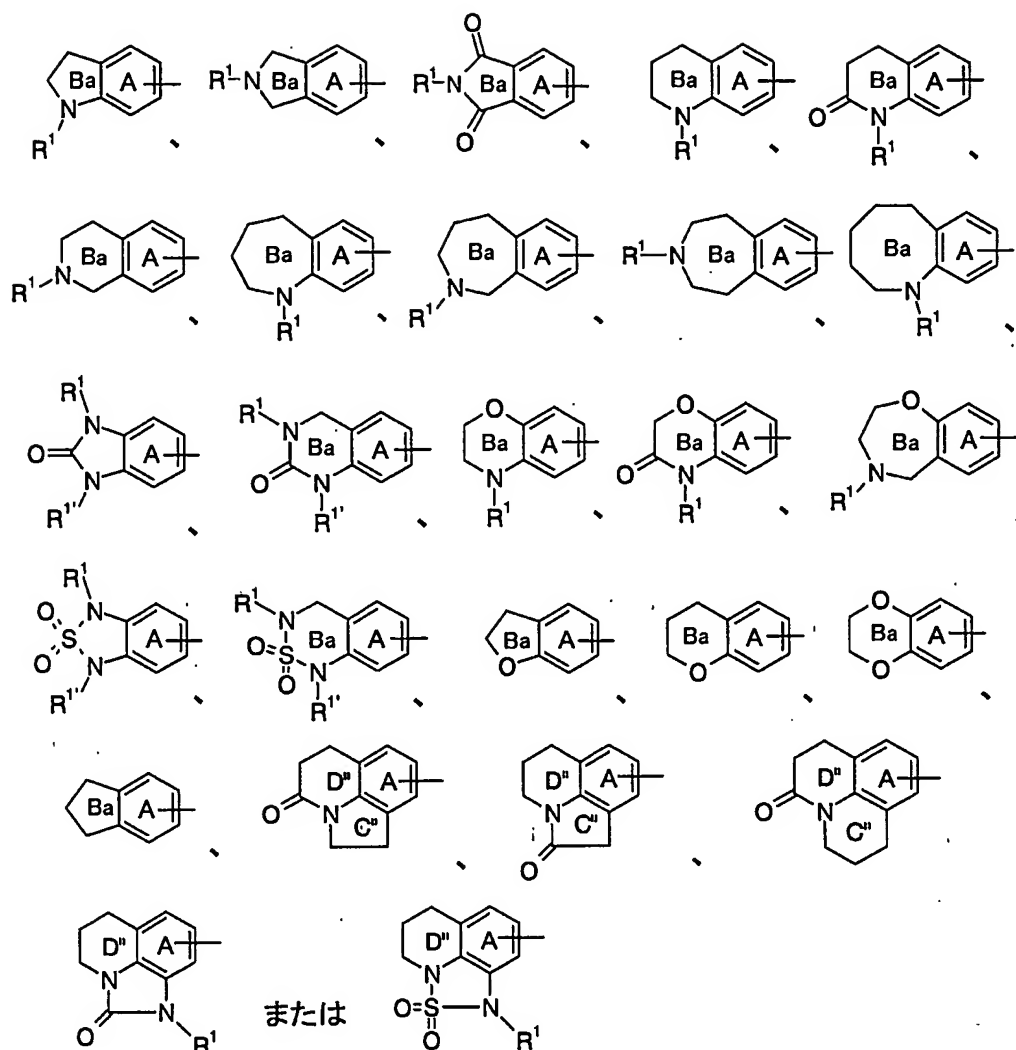


〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示し、C環及びD環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示し、

- 5 E環、F環及びG環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。〕で表される基

である前記〔14〕記載の化合物、

〔16〕Ar<sub>1</sub>が、式



〔式中、A環は前記と同意義を示し、Ba環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示し、C''環及びD''環はそれぞれ置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される基である前記〔14〕記載の化合物、

〔17〕A環がアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、Ba環、C''環及びD''環がそれぞれ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、

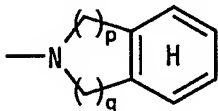
$R^1$  及び  $R^{1'}$  がそれぞれ (1) 水素原子、(2) それぞれヒドロキシおよび  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{7-16}$  アラルキル基または (3) 式  $-(C=O)-R^{2'}$ 、 $-(C=O)-NR^{2'}R^{3'}$  もしくは  $-SO_2R^{2'}$  [式中、 $R^{2'}$  及び  $R^{3'}$  はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{6-10}$  アリールを示す。] で表される基である前記 [16] 記載の化合物、

[18]  $R$  が水素原子または  $C_{1-4}$  アルキル基である前記 [14] 記載の化合物、

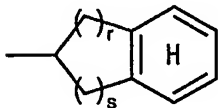
[19]  $L_1$  が  $C_{4-5}$  アルキレン基で、 $L_2$  がフェニル、ヒドロキシまたはオキソを有していてもよい  $C_{2-3}$  アルキレン基である前記 [14] 記載の化合物、

10 [20]  $Ar_2$  がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$  アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ないし 4 個を含む 5 または 6 員芳香族複素環基 (ベンゼン環が縮合していてもよい) である前記 [14] 記載の化合物、

[21]  $Ar_2$  と  $R$  とが互いに結合して形成する環が、式



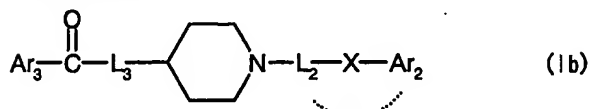
[式中、 $p$  及び  $q$  はそれぞれ 1 ないし 3 の整数を示し、 $H$  環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される環で、 $Ar_2$  と  $L_2$  とが互いに結合して形成する環が、式



[式中、 $r$  は 0 ないし 2 の整数を、 $s$  は 1 ないし 3 の整数を、かつ  $r+s$  が 2 ないし 5 の整数を示し、 $H$  環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよ

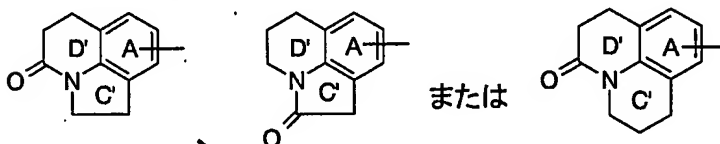
いC<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される環である前記〔14〕記載の化合物、

〔22〕式



〔式中、Ar<sub>3</sub>はそれぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、L<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>2-4</sub>アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩。

10 〔23〕Ar<sub>3</sub>が、式



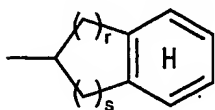
〔式中、A環は前記と同意義を示し、C'環及びD'環はそれぞれオキソ基以外に置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。〕で表される基である前記

〔22〕記載の化合物、

15 〔24〕L<sub>3</sub>がエチレン基で、L<sub>2</sub>がフェニル、ヒドロキシまたはオキソを有していてもよいC<sub>2-3</sub>アルキレン基で、Xが結合手または酸素原子である前記〔22〕記載の化合物、

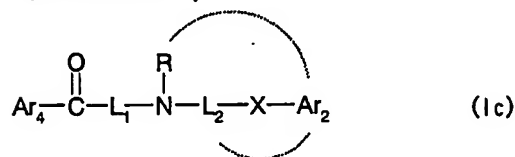
〔25〕Ar<sub>2</sub>がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシおよびア

20 ミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、C<sub>6-10</sub>アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）で、Ar<sub>2</sub>とL<sub>2</sub>とが互いに結合して形成する環が、式



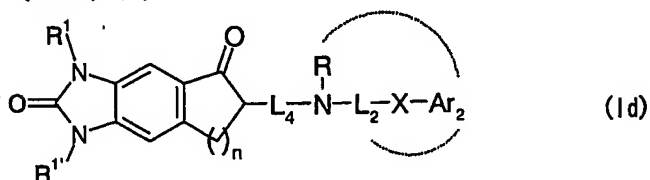
〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される環である前記〔22〕記載の化合物、

〔26〕式



- 5 〔式中、 $Ar_4$ はアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有し、さらに1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩、
- 10 〔27〕 $Ar_4$ がアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有し、さらに1または2個の $C_{1-4}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環基で、 $L_1$ が $C_{4-5}$ アルキレン基で、 $L_2$ がヒドロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基で、 $R$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基で、 $X$ が結合手で、 $Ar_2$ がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$ アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基（ベン
- 20 ゼン環が縮合していてもよい）である前記〔26〕記載の化合物、

〔28〕式



〔式中、 $n$ は1または2の整数を示し、 $L_4$ は置換基を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物

又はその塩、

〔29〕  $R^1$  及び  $R^1$  がそれぞれ水素原子またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基で、 $L_4$  は  $C_{3-4}$  アルキレン基で、 $L_2$  がヒドロキシまたはオキシを有していてもよい  $C_{2-3}$  アルキレン基で、 $R$  が水素原子または  $C_{1-4}$  アルキル基で、

- 5  $X$  が結合手で、 $Ar_2$  がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$  アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ないし 4 個を含む 5 または 6 員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）である前記〔28〕記載の化合物、

〔30〕 8-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

5-[[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

- 15 1,3-ジメチル-5-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

8-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

- 20 8-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

1,3-ジメチル-5-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-

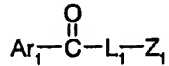
- 25 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、あるいは

5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

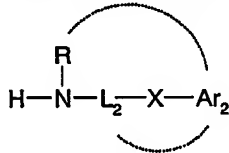
〔31〕 前記〔14〕、〔22〕、〔26〕もしくは〔28〕記載の化合物又はその

塩のプロドラッグ。

〔3 2〕式



- 〔式中、 $\text{Z}_1$ は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式

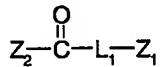


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする前記〔1 4〕記載の化合物の製造法、

〔3 3〕式

- 10  $\text{Ar}_1-\text{H}$

〔式中、 $\text{Ar}_1$ は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式



〔式中、 $\text{Z}_1$ および $\text{Z}_2$ はそれぞれ脱離基を、 $\text{L}_1$ は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、式

- 15  $\text{Ar}_1-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{L}_1-\text{Z}_1$

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法、

〔3 4〕触媒として塩化亜鉛を、溶媒としてニトロアルカンを用いる前記〔3 3〕記載の製造法、

〔3 5〕前記〔1 4〕、〔2 2〕、〔2 6〕もしくは〔2 8〕記載の化合物又はその

- 20 塩あるいはそのプロドラッグからなる医薬、

〔3 6〕排尿障害予防治療剤である前記〔3 5〕記載の医薬、

〔3 7〕前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である前記〔3 5〕記載の医薬、

〔3 8〕低緊張膀胱による排尿障害の予防治療剤である前記〔3 7〕記載の医薬、

- 25 〔3 9〕哺乳動物に対して前記〔1 4〕、〔2 2〕、〔2 6〕もしくは〔2 8〕記載



の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする排尿障害の予防・治療方法、

〔40〕前記〔14〕、〔22〕、〔26〕もしくは〔28〕記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの排尿障害予防治療剤製造における使用、

- 5   〔41〕 $\alpha$  アゴニストを負荷した動物モデルを用いることを特徴とするプレッシャー フロー スタディによる排尿障害予防治療作用を有する化合物又はその塩のスクリーニング方法、

〔42〕 $\alpha$  アゴニストがフェニレフリンである前記〔41〕記載のスクリーニング方法、

- 10   〔43〕前記〔41〕記載のスクリーニング方法で得られる排尿障害予防治療作用を有する化合物またはその塩などに関する。

- 排尿障害のうち、例えば、前立腺肥大に伴う排尿障害は、肥大した前立腺による尿道の圧迫および、交感神経系の亢進による前立腺および尿道の機能的収縮に
- 15   起因すると考えられている。その治療において、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の単独投与、すなわち尿道の閉塞状態で膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させることは、高圧排尿を引き起こす危険がある。 $\alpha_1$  受容体拮抗剤は前立腺および尿道の機能的収縮を改善する薬剤であり、高圧排尿の危険はないが、基本的には降圧作用を有しているため起立性低血圧などの副作用を伴う。一方、本発明の
- 20   排尿障害予防治療剤において用いられる「アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha_1$  拮抗作用を併有する化合物」（以下、化合物Aと略記することもある）は、 $\alpha_1$  拮抗作用に基づいて、尿道平滑筋を弛緩し、尿道抵抗を減弱させると同時に、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づいて、膀胱筋（排尿筋）の収縮力を増強させる。従って、本発明の化合物Aを含有してなる排尿障害予防治療剤は、
- 25   アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の単独投与に比べて、高圧排尿の危険がより少ない。また、 $\alpha_1$  受容体拮抗剤の単独投与に比べて、より低用量で尿流率および排尿効率の改善効果を示し、そのため血圧への影響はより少ない。

次に、 $\alpha_1$  受容体拮抗剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の「併用治療」

に対する、本発明で用いられる化合物Aの優位性について述べる。一般に、薬剤の体内動態は薬剤毎に異なるため、「併用治療」において最適な効果を得るためには、投与回数、投与タイミングなど細かな設定が必要となり、投与される患者および医師に負担がかかると共に、調剤等の手間が増える。また近年、薬剤の併用で薬物相互作用が起こる場合には、副作用が増強される可能性があること、場合によっては死亡事故が起きることが判明した。従って、「併用治療」においては、薬物相互作用について十分な注意を払う必要がある。一方、本発明で用いられる化合物Aは単剤で治療を行うことができるため、投与される患者および医師への負担や調剤等の手間を軽減できる上に、薬物相互作用の心配もなく、「併用治療」に比べて治療の面でも医療経済の面でもより好ましい。

本発明で用いられる化合物Aの有するアセチルコリンエステラーゼ阻害作用については、例えば後述のイン・ビトロ (in vitro) 酵素阻害試験 1 a) において、 $IC_{50}$  値が約  $1 \mu M$  以下が好ましく、約  $0.5 \mu M$  以下がより好ましい。

また、 $\alpha_1$  受容体は  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  の3種のサブタイプに分類されているが (Pharmacological Reviews, 1995, 47, 267)、ヒト前立腺では  $\alpha_1$  受容体の約 70% が  $\alpha_{1A}$  サブタイプであること、ヒト前立腺平滑筋収縮が  $\alpha_{1A}$  サブタイプにより制御されていることが知られている (Journal of Urology, 1993, 150, 546; Molecular Pharmacology, 1994, 45, 703)。化合物Aの有する  $\alpha_1$  拮抗作用については、例えば後述のイン・ビトロ (in vitro) 試験 1 b) において、 $\alpha_{1A}$  受容体結合阻害活性の  $IC_{50}$  値が約  $1 \mu M$  以下が好ましく、約  $0.5 \mu M$  以下がより好ましい。

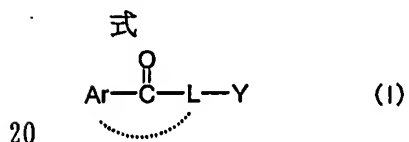
化合物Aにおける両作用のバランスについては、イン・ビトロ (in vitro) 試験において、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ) 拮抗作用のそれぞれの  $IC_{50}$  値が、好ましくは例えば約 1 : 1000 ~ 約 1000 : 1、より好ましくは約 1 : 100 ~ 約 100 : 1、さらに好ましくは約 1 : 20 ~ 約 20 : 1 の比率が挙げられる。両作用のうち、 $\alpha_1$  拮抗作用の方が強い化合物が好ましく、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  拮抗作用のそれぞれの  $IC_{50}$  値が約 1 : 1 ~ 約 30 : 1 の比率であるものが挙げられる。なお、両

作用のバランスは、イン・ビボ (in vivo) 試験でより正確に評価できる。具体的には、後述の試験 2 において、排尿圧に影響を与えず（排尿圧を増加させず）、尿流率および排尿効率の改善効果を示すこと（投与後の尿流率が投与前に対して約 20% 以上改善され、投与後の排尿効率が投与前に対して約 10% 以上改善されて  
5 いること）、さらに改善効果を示す用量では血圧に影響を与えない（投与後の血圧低下が投与前に対して約 10% 以内）ことが好ましい。

本発明で用いられる化合物 A は、単一化合物でアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用を併有する化合物であれば、どのような分子構造の化合物でもよい。なかでも好ましくは、アンモニアの水素原子を炭化水素基で置換した  
10 アミン化合物であり、より好ましくは、第一級アミン化合物、第二級アミン化合物、第三級アミン化合物である。

本発明で用いられる化合物 A には、後述の化合物 (I)、(I a)、(I b)、(I c) 又は (I d) の塩やプロドラッグのように、塩になることによりアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用を併有する化合物に変換する化合物や、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりアセチルコリン  
15 エステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用を併有する化合物に変換する化合物も含まれる。

具体的には、以下に記載する化合物が好ましい。



〔式中、Ar は縮合していてもよい 5 または 6 員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、L は置換基を有していてもよい主鎖の原子数 1 ないし 10 のスペーサーを示すか、または Ar との間で環を形成していてもよく、Y は置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素  
25 環を示す。〕で表される化合物（以下、化合物 (I) と略記することもある）又はその塩。

上記式中、Ar で示される「縮合していてもよい 5 または 6 員芳香環基を示し、

該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」としては、例えば、

- (i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等）、(iii) 低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ基等）、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等）、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(x) アミノ基、(xi) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(xii) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(xiii) 5ないし7員環状アミノ基（例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例、1-ピロリジニル、15 ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等）等）、(xiv) 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基等）、(xvii) カルボキシ基、(xviii) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等）、(xix) シクロアルキル-カルボニル基（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基等）、(xx) カルバモイル基、チオカルバモイル基、(xxi) モノ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイ

- ル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xxii) ジー低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジ- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xxiii) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基等)、
- (xxiv) シクロアルキルスルホニル基(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキルスルホニル等)、(xxv) フェニル基、(xxvi) ナフチル基、(xxvii) モノ-フェニル-低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチル等のモノ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル基等)、
- 10 (xxviii) ジ-フェニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル基等)、(xxix) モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシ等のモノ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基等)、(xxx) ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基
- 15 (例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシ等のジ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基等)、(xxxi) フェノキシ基、(xxxii) モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニル等のモノ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等)、(xxxiii) ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニルエチルカルボニル等のジ-フェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等)、(xxxiv) ベンゾイル基、
- (xxxv) フェノキシカルボニル基、(xxxvi) フェニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、フェニル-メチルカルバモイル、フェニル-エチルカルバモイル等のフェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xxxvii) フェニルカルバモイル基、(xxxviii) フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノ等のフェニル- C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xxxix) フェニル-低級アルキルアミノ基(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルア
- 25

- ミノ等のフェニル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(xxxx) フェニル-低級アルキル  
スルホニル基(例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスル  
ホニル等のフェニル- $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等)、(xxxxi) フェニルスル  
ホニル基、(xxxxii) フェニル-低級アルキルスルフィニル基(例えば、フェニ  
5 ル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニル等のフェニル- $C_{1-6}$ ア  
ルキルスルフィニル基等)、(xxxxiii) フェニル-低級アルキルスルホニルア  
ミノ基(例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホ  
ニルアミノ等のフェニル- $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基等)、(xxxxiv) フェ  
ニルスルホニルアミノ基、(xxxxv) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル基  
10 (例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれ  
るヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ-カルボ  
ニル基(例、(1-ピロリジニル)カルボニル、ピペリジノカルボニル、(1-ピペラジ  
ニル)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル基等)等)、  
(xxxxvi) アミノスルホニル基、(xxxxvii) モノ-低級アルキルアミノスルホ  
15 ニル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピル  
アミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスル  
ホニル基等)、(xxxxviii) ジ-低級アルキルアミノスルホニル基(例えば、ジ  
エチルアミノスルホニル、ジブチルアミノスルホニル等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミ  
ノスルホニル基等)、(xxxxix) 5ないし7員環状アミノ-スルホニル基(例え  
20 ば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテ  
ロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ-スルホニル基  
(例、(1-ピロリジニル)スルホニル、ピペリジノスルホニル、(1-ピペラジニル)  
スルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル基等)等)、  
(xxxxx) アミノカルボニルオキシ基、(xxxxxi) モノ-低級アルキルアミノカ  
25 ルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカル  
ボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ  
カルボニルオキシ基等)、(xxxxxii) ジ-低級アルキルアミノカルボニルオキ  
シ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオ

- キシ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基等) 及び (xxxxxiii) 5 ないし 7 員環状アミノカルボニルオキシ基 (例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよい 5 ないし 7 員環状アミノカルボニルオキシ基 (例、(1-ピロリジニル) 5 カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、(1-ピペラジニル) カルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ基等) 等) (前記 (xxv) ないし (xxxxiv) のフェニル基、ナフチル基、モノフェニル-低級アルキル基、ジフェニル-低級アルキル基、モノフェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、ジフェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、フェノキシ基、モノフェニル-低級アルキル-カルボニル基、ジフェニル-低級アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、フェノキシカルボニル基、フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、フェニルカルバモイル基、フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、フェニル-低級アルキルアミノ基、フェニル-低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、フェニル-低級アルキルスルフィニル基、フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基及びフェニルスルホニルアミノ基におけるフェニル基の部分は、更に、例えば、低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル等)、低級アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の  $C_{1-6}$  アルコキシ等)、ハロゲン原子 (例えば、クロル、ブロム、ヨード等)、ヒドロキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ等)、ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ等)、ニトロ基、低級アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル等)、ベンゾイル基等から選ばれた 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。) 等が挙げられる。Ar で示される「縮合していてもよい 5 または 6 員芳香環基」はこれら (i) ~

(xxxxxiii) の置換基を 1 ないし 4 個、好ましくは 1 または 2 個有していてもよい。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル基等）等が挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の  $C_{1-6}$  アルコキシ基等）等が挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例えば、クロル、ブロム、ヨード等）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の  $C_{1-6}$  アルキルチオ基等）等が挙げられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等



が挙げられる。

- ・「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として好ましくは、(i) アミノ基、(ii) モノ低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(iii) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(iv) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(v) 低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基等）、(vi) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(vii) フェニル低級アルキルアミノ（例えば、フェニルメチルアミノ、フェニルエチルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、(viii) フェニル低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、フェニルメチルスルホニルアミノ、フェニルエチルスルホニルアミノ等のフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(ix) フェニルスルホニルアミノ基、(x) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ等）、(xi) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル等）、(xii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ等）、(xiii) アミノスルホニル基、(xiv) モノ低級アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基等）、(xv) ジー低級アルキルアミノスルホニル基（例えば、ジエチルアミノスルホニル、ジブチルアミノスルホニル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、(xvi) カルバモイル基、(xvii) モノ低級アルキル

ーカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピ  
ルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル基  
等）、(xviii) ジー低級アルキルーカルバモイル基（例えば、ジエチルカルバモ  
イル、ジブチルカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル基等）等が挙  
5 げられ、特に、ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチル  
アミノ等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸  
素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい  
5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジ  
ニル、モルホリノ、チオモルホリノ等）、ハロゲン化されていてもよい低級アル  
10 コキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、ト  
リフルオロメトキシ等）、アミノスルホニル基、モノー低級アルキルアミノスル  
ホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピ  
ルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノス  
ルホニル基等）、ジー低級アルキルーアミノスルホニル基（例えば、ジエチルア  
15 ミノスルホニル、ジブチルアミノスルホニル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホ  
ニル基、カルバモイル基、モノー低級アルキルーカルバモイル基（例えば、メチ  
ルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモ  
イル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル基等）、ジー低級アルキルーカルバ  
モイル基（例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>  
20 アルキルーカルバモイル基等）等が好ましい。

Arで示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6  
員芳香環基」としては、フェニル基（ベンゼン環基）、5または6員芳香族複素  
環基などが挙げられる。

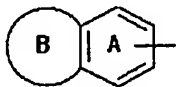
該「5または6員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原  
25 子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば、1〜3個）  
を含む5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、  
フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、  
オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリ

ダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニルなどが挙げられる。

A<sub>r</sub>で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が、例えば「置換基を有していてもよいフェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例としては、例えば、

- 5 (a) 置換基を有していてもよい単環式同素環又は複素環と縮合する場合、
- (b) 置換基を有していてもよい2環式同素環又は複素環と縮合する、あるいは2つの同一又は異なった単環式同素環又は複素環と縮合する場合、及び
- (c) 置換基を有していてもよい3環式同素環又は複素環と縮合する場合等が挙げられる。

- 10 上記(a)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が単環式同素環又は複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式



- 15 [式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、及びB環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示す。] で表される基等が挙げられる。

A環の置換基としては、上記のA<sub>r</sub>で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「置換基」等が挙げられ、その置換基数は1ないし3個である。

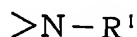
- 20 B環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、5ないし9員炭素環（例えば、ベンゼン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン等）等が挙げられる。

- 25 B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員（好ましくは5ないし9員）芳香族又は非芳香族複素環等が挙げられる。具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラ

- ヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、チアジアゾリジン、チアジアジナン、イソオキサゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ヘキサヒドロピリミジン等が挙げられる。このうち、1個のヘテロ原子あるいは同一又は異なる2個のヘテロ原子を含有する5ないし9員環の非芳香族複素環（例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾリン、チアジアゾリジン、チアジアジナン、イミダゾリジン、ヘキサヒドロピリミジン等）等が好ましい。特に、(1) 例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環、(2) 1個の窒素原子と窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子とを含有する非芳香族複素環等が好ましい。
- 15 B環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等）、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）
- 20 (vii) 低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、(viii) 低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基等）、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、
- 25 (xi) ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、

ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等)、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基等)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等)、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xx) ジ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基)、(xxii) アミノスルホニル基、(xxiii) モノ-低級アルキルアミノスルホニル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-アミノスルホニル基等)、(xxiv) ジ-低級アルキルアミノスルホニル基(例えば、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-アミノスルホニル基等)等から選ばれた1ないし5個が用いられる。中でも、オキシ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)等が好ましい。特にオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等が好ましい。

B環が環中に窒素原子を有する場合、例えば、B環は環中に式



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。]で表される基を有していてもよい。

更に、B環は上記置換基 (i) ないし (xxiv) を1ないし3個有していてもよい。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせの基等が挙げられる。このうち、C<sub>1-16</sub>炭化水素基等が好ましい。

- (1) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)
- 10 (2) アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等)
- (3) アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基等)
- (4) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等)
- 15 (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基 (例えば、ビスクロ〔3.2.1〕オクトー2-イル、ビスクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式C<sub>8-14</sub>飽和炭化水素基等)
- (6) アリール基 (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等、好ましくはフェニル基等)
- 20 (7) アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル-C<sub>1-10</sub>アルキル； $\alpha$ -ナフチルメチル等のナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル；ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル-C<sub>1-3</sub>アルキル等のC<sub>7-16</sub>アラルキル基等)
- 25 (8) アリール-アルケニル基 (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル-C<sub>2-12</sub>アルケニル等のC<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>2-12</sub>アルケニル基等)

(9) アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルキニル等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基等)

- (10) シクロアルキル-アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基等)
- (11) アリール-アリール- $C_{1-10}$ アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{7-16}$ アラルキル基等である。更に好ましくは $C_{7-10}$ アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等) 等である。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨード等)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ基、(viii) ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ基、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチル、

- アミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基等)、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等)、(xvi) カルボキシ基、(xvii) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等)、(xviii) カルバモイル基、チオカルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、(xx) ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、(xxi) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等)、(xxii) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル(ジメチル)メチル、エトキシカルボニル(ジメチル)メチル、tert-ブトキシカルボニル(ジメチル)メチル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基等)、(xxiii) カルボキシ-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル(ジメチル)メチル等のカルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル基等)、(xxiv) 置換基を有していてもよい複素環基、(xxv)  $C_{6-14}$ アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等)、(xxvi)  $C_{7-16}$ アラキル基(例えば、ベンジル等)、(xxvii) 置換基(例えば、 $C_{1-4}$ アルキル、



- ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ハロゲン  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{6-10}$  アリール、ベンジル等) を有していてもよいウレイド基 (例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フル
- 5 オロフェニル) ウレイド、3-(2-メチルフェニル) ウレイド、3-(4-メトキシフェニル) ウレイド、3-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレイド、3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル) ウレイド、3-(2-ピフェニリル) ウレイド等)、(xxviii) 置換基 (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$
- 10 アリール、ハロゲン  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{6-10}$  アリール、ベンジル等) を有していてもよいチオウレイド基 (例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェ
- 15 トキシフェニル) チオウレイド、3-(2, 4-ジクロロフェニル) チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル) チオウレイド等)、
- (xxix) 置換基 (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ニトロ- $C_{6-10}$  アリール等から選ばれる 1~2 個) を有していてもよいアミジノ基 (例えば、アミジノ、 $N^1$ -メチルアミジノ、 $N^1$ -エチルアミジノ、 $N^1$ -フェニルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^2$ -ジメチルアミジノ、 $N^1$ -メチル- $N^1$ -エチルア
- 20 ミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジエチルアミジノ、 $N^1$ -メチル- $N^1$ -フェニルアミジノ、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジ(4-ニトロフェニル) アミジノ等)、(xxx) 置換基 (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ニトロ- $C_{6-10}$  アリール等から選ばれる 1~2 個) を有していてもよいグアニジノ基 (例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,
- 25 3-ジメチルグアニジノ、3, 3-ジエチルグアニジノ等)、(xxxi) 置換基 (例えば、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ハロゲン  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、ハロゲン  $C_{1-4}$  アルキル- $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{6-10}$  アリール、ニトロ- $C_{6-10}$  アリール、ベンジル、ハロゲ

- ノベンジル、ベンゾイル、ハロゲンベンゾイル等)を有していてもよい環状アミノカルボニル基(例えば、(1-ピロリジニル)カルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、
- 5 ニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル、(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等)、(xxxii)置換基(例えば、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール等から選ばれる1~2個)を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル等)、
- 10 (xxxiii)置換基(例えば、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール等から選ばれる1~2個)を有していてもよいアミノスルホニル基(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、(xxxiv)置換基
- 15 (例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルアミノ等から選ばれる1~2個)を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ(例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2, 5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、
- 20 (4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ等)、(xxxv)スルホ基、(xxxvi)スルフィノ基、(xxxvii)スルフェノ基、(xxxviii) $C_{1-6}$ アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ等)、
- (xxxix) $C_{1-6}$ アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ等)、(xxxx) $C_{1-6}$ アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ等)、(xxxxi)ホスホノ基、(xxxxii)ジ- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル等)、(xxxxiii)

アミノカルボニルオキシ基、(xxxxxi) モノー低級アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ等のモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基等）、(xxxxxii) ジー低級アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジ  
5  $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基等）及び (xxxxxiii) 5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ基（例えば、1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5  
ないし7員環状アミノカルボニルオキシ基(例、(1-ピロリジニル)カルボニル  
10 オキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、(1-ピペラジニル)カルボニルオキシ、  
モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ基等)等）等から選ばれた1ないし5個（好ましくは1ないし3個）が挙げられる。

このうち好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、  
15 シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ア  
ミノチオカルボニル基、モノー $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジー $C_{1-6}$ アルキ  
ルカルバモイル基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジー $C_{1-6}$ アルキ  
ルアミノ基、5ないし7員環状アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、  
アミノスルホニル基、モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル基、ジー $C_{1-6}$ アルキ  
20 ルアミノスルホニル基、フェニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル  
アミノ基等が挙げられる。

上記「(xxiv) 置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、  
例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個  
（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員（単環式又は2ないし4環  
25 式）複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環基としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、  
フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジ  
ン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロ

フラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を1個除去して  
5 できる基等が挙げられる。

2環式複素環としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラ  
10 ヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミ  
15 ダゾピリジン等の2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

3又は4環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の3又は4環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げ  
20 られる。

該「複素環基」としては、単環又は2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上記B環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」が挙げられ、  
25 その置換基数は1ないし5個である。

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」として好ましくは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルバモイル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、アミノ

スルホニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基（好ましくはベンジル等）等が挙げられる。

上記R<sup>1</sup>で示される「アシル基」としては、例えば、式：

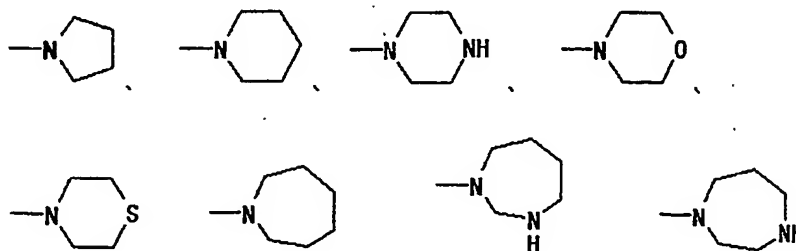
- 5  $-(C=O)-R^2$ 、 $-(C=O)-OR^2$ 、 $-(C=O)-NR^2R^3$ 、 $-SO_2-R^2$ 、 $-SO-R^2$ 、 $-SO_2-NR^2R^3$ 、 $-(C=S)-OR^2$ 又は $-(C=S)NR^2R^3$

- 〔式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基又は (iii) 置換基を有していてもよい複素環基を示すか、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とは互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。〕で表されるアシル基等が挙げられる。
- 10

このうち好ましくは、式： $-(C=O)-R^2$ 、 $-(C=O)-NR^2R^3$ 、 $-SO_2-R^2$ 、又は $-SO_2-NR^2R^3$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアシル基である。

- R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」は、上記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。
- 15

- R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員（好ましくは5ないし7員）の含窒素飽和複素環基等が挙げられる。より具体的には、例えば、式
- 20



で表される基等が挙げられる。

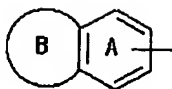
該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>として、好ましくは、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(iii) C<sub>1-6</sub>アルキル及びC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール、(iii) C<sub>7-16</sub>アラルキル(例、ベンジル等)、(iv) 5又は6員複素環基(例、ピリジル、チエニル、フリル等)等が挙げられる。

上記R<sup>1</sup>で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等)、5又は6員複素環カルボニル(例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等)、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、プロピルスルホニル等)、C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル(例、ベンゼンスルホニル、ナフチルスルホニル等)、カルバモイル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、アミノスルホニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル(例、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル等)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等)等が挙げられる。

R<sup>1</sup>は、好ましくは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、カルバモイル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、アミノスルホニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル等である。

上記式



- で表される基の具体例としては、ナフタレン；テトラヒドロナフタレン；インダ  
ン；インデン；ベンゾ[a]シクロヘプテン；2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、  
1，3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン等のベンゾフラン；クロマン；3，4-ジ  
5 ヒドロ-1H-イソクロメン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキ  
セピン、1，3，4，5-テトラヒドロ-2-ベンゾオキセピン、1，2，4，  
5-テトラヒドロ-3-ベンゾオキセピン等のベンゾオキセピン；2，3-ジヒ  
ドロ-1-ベンゾチオフエン、1，3-ジヒドロ-2-ベンゾチオフエン等のベン  
ゾチオフエン；チオクロマン；3，4-ジヒドロ-1H-イソチオクロメン；  
10 2，3，4，5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン、1，3，4，5-テトラ  
ヒドロ-2-ベンゾチエピン、1，2，4，5-テトラヒドロ-3-ベンゾチエ  
ピン等のベンゾチエピン；3，4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラン；2，  
3-ジヒドロ-1H-インドール；1，2，3，4-テトラヒドロキノリン；2，3  
-ジヒドロ-1H-イソインドール；1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリ  
15 ン；2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、2，3，4，5-テ  
トラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-  
3-ベンズアゼピン等のベンズアゼピン；1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ  
1-ベンズアゾシン、1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-2-ベンズアゾシン、  
1，2，3，4，5，6-ヘキサヒドロ-3-ベンズアゾシン等のベンズアゾシン；  
20 2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H-1-ベンズアゾニン、2，3，4，5，  
6，7-ヘキサヒドロ-1H-2-ベンズアゾニン、2，3，4，5，6，7-ヘキサ  
ヒドロ-1H-3-ベンズアゾニン、2，3，4，5，6，7-ヘキサヒドロ-1H  
-4-ベンズアゾニン等のベンズアゾニン；2，3-ジヒドロベンズオキサゾ  
ール等のベンズオキサゾール；2，3-ジヒドロベンゾチアゾール等のベンゾチア  
25 ゾール；2，3-ジヒドロ-1，2-ベンズイソチアゾール、1，3-ジヒドロ  
-2，1-ベンズイソチアゾール等のベンズイソチアゾール；2，3-ジヒドロ  
-1H-ベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール；1，3-ジヒドロ-2，

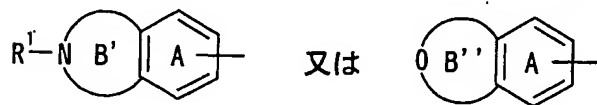
- 1, 3-ベンゾチアジアゾール; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンズオキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンズオキサジン等のベンズオキサジン; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-3, 1-ベンゾチアジン等のベンゾチアジン; 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2-ベンゾイソチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1-ベンゾイソチアジン等のベンゾイソチアジン; 3, 4-ジヒドロ-1H-2, 1, 3-ベンゾチアジアジン; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロシンノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン等のベンゾジアジン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンズオキサチン、3, 4-ジヒドロ-2, 1-ベンズオキサチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズオキサチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンズオキサチン、4H-1, 3-ベンズオキサチン、4H-3, 1-ベンズオキサチン等のベンズオキサチン; 1, 3-ベンゾジオキソール; 1, 3-ベンゾジチオール; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンゾジオキシン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンゾジオキシン、4H-1, 3-ベンゾジオキシン等のベンゾジオキシン; 3, 4-ジヒドロ-1, 2-ベンズジチン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンズジチン、1, 4-ジヒドロ-2, 3-ベンズジチン、4H-1, 3-ベンズジチン等のベンズジチン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ



ー2, 3-ベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンズオキサゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンズオキサゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンズオキサゼピン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 2-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾチアゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 1-ベンゾチアゼピン、1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2, 4-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 1-ベンゾチアゼピン、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンゾチアゼピン、1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン等のベンゾチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2-ベンゾチアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2, 4-ベンゾジアゼピン等のベンゾジアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾジオキセピン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2-ベンゾジオキセピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジオキセピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン、4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾジオキセピン、1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾジオキセピン等のベンゾジオキセピン; 4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンゾチエピン、1, 5-ジヒドロ-2, 4-ベンゾチエピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンゾチエピン等のベンゾチエピン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサゾシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンズオキサゾシン等のベンズオキサゾシン; 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾチアゾシン、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-1, 6-ベンゾチアゾシン等のベンゾチアゾシン; 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1, 6-ベン

ゾジアゾシン等のベンゾジアゾシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 6-  
 ベンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン; 2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ-1, 6-ベンゾジオキサシン等のベンゾジオキサシン; 1, 3, 5-ベンゾ  
 トリオキセピン、5H-1, 3, 4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキ  
 5 セピン; 3, 4-ジヒドロ-1H-5, 2, 1-ベンズオキサチアゼピン、3,  
 4-ジヒドロ-2H-5, 1, 2-ベンズオキサチアゼピン、4, 5-ジヒドロ  
 -3, 1, 4-ベンズオキサチアゼピン、4, 5-ジヒドロ-3H-1, 2, 5  
 -ベンズオキサチアゼピン等のベンズオキサチアゼピン; 2, 3, 4, 5-テト  
 ラヒドロ-1, 3, 4-ベンズオキサジアゼピン等のベンズオキサジアゼピン;  
 10 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 3, 5-ベンズチアジアゼピン等のベンズ  
 チアジアゼピン; 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 2, 5-ベンゾト  
 リアゼピン等のベンゾトリアゼピン; 4, 5-ジヒドロ-1, 3, 2-ベンゾ  
 オキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-1H-2, 3-ベンズオキサチエピン、3,  
 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンズオキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-3H  
 15 -1, 2-ベンズオキサチエピン、4, 5-ジヒドロ-3H-2, 1-ベンズオ  
 キサチエピン、2, 3-ジヒドロ-5H-1, 4-ベンズオキサチエピン、2,  
 3-ジヒドロ-5H-4, 1-ベンズオキサチエピン等、とりわけナフタレン、  
 テトラヒドロナフタレン、インダン、インデン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 1H-3-ベンズアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズア  
 20 ゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1,  
 4-ベンズオキサゼピン、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン、クロマン、1,  
 3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、1, 3-ジヒドロ-2,  
 1, 3-ベンゾチアジアゾール等の2環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除  
 去してできる基等が挙げられる。

25 B環が複素環の場合の好ましい例としては、式



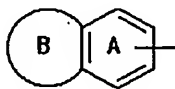
[式中、B'環は置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環、B''環

は置換基を有していてもよい5ないし9員の含酸素複素環、その他の各記号は前記と同意義を示す。)で表される基等が挙げられる。

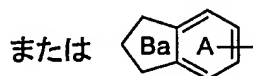
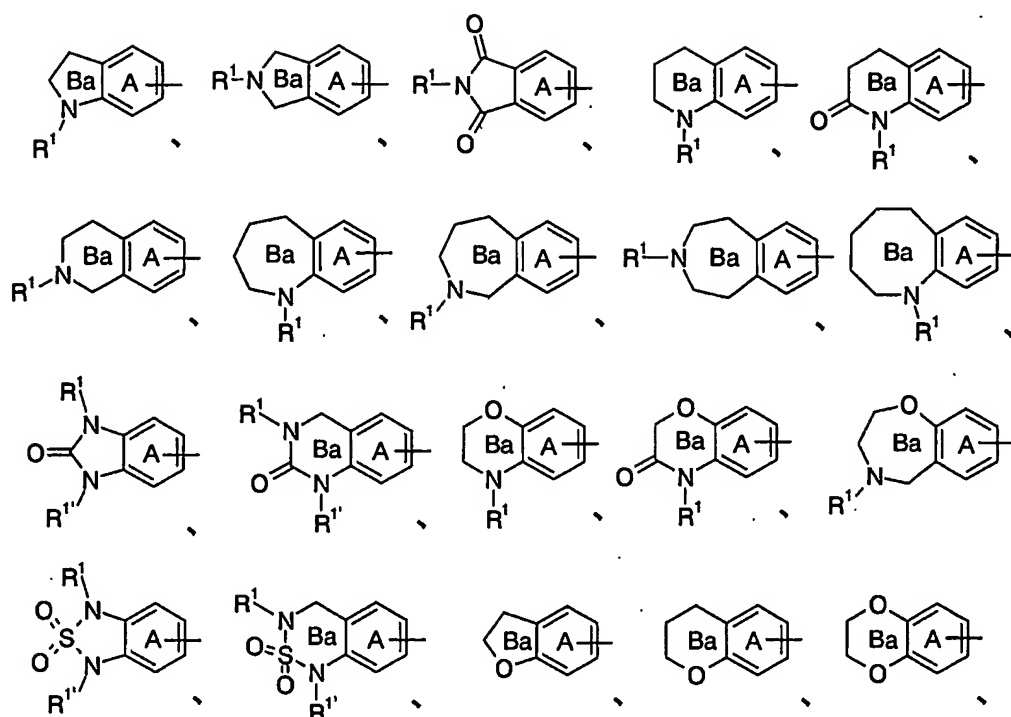
該「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」の「5ないし9員の含窒素複素環」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環等が挙げられ、5ないし9員の非芳香族含窒素複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサヒドロピリミジン、イミダゾリジン、チアジアゾリジン等)等が好ましく用いられる。該「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」と同様のものから選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし9員の含酸素複素環」の「5ないし9員の含酸素複素環」としては、炭素原子及び1個の酸素原子以外に、例えば酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員の含酸素複素環等が挙げられ、5ないし9員の非芳香族含酸素複素環(例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン等)等が好ましく用いられる。該「置換基」としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」と同様のものから選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられるが、好ましくは、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ等である。

式



で表される基のうち、より好ましい例としては、式



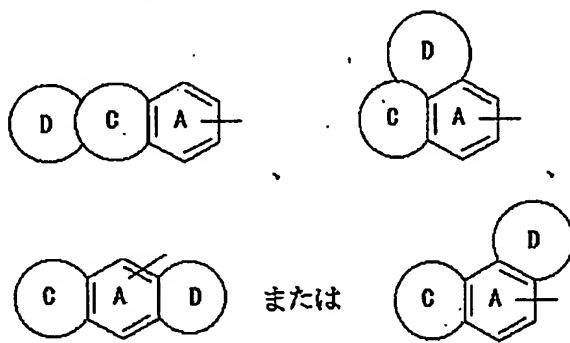
〔式中、Ba環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示し、R¹はR¹と同意義を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

- 5 Ba環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」のうちオキソ基以外のものと同様のものから選ばれる1または2個の置換基が挙げられる。

- ここで、A環がアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、Ba環がそれぞれ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、R¹及びR¹'がそれぞれ (i) それぞれヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニルから選ば
- 10

れる1または2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基または(2)式 $-(C=O)-R^{2'}$ 、 $-(C=O)-NR^{2'}R^{3'}$ または $-SO_2R^{2'}$ 〔式中、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを示す。〕であるものが好ましい。

- 5 上記(b)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい2環式同素環又は複素環と縮合する、あるいは2つの同一又は異なった単環式同素環又は複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式



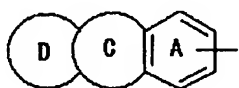
- 10 〔式中、A環は上記と同意義、C環及びD環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、B環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」と同様のものが挙げられる。

- 15 C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5ないし9員複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサヒドロピリミジン、イミダゾリジン、チアジアゾリジン等)等が挙げられる。
- 20

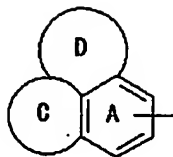
C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」としては、上記B環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

上記式



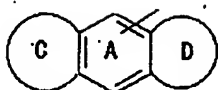
- 5
- 〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、アントラセン、カルバゾール、1, 2, 3, 4, 4a, 9a-ヘキサヒドロカルバゾール、9, 10-ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン、5, 6, 7,
- 10 12-テトラヒドロジベンズ〔b, g〕アゾシン、6, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, e〕アゼピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔c, e〕アゼピン、5, 6, 11, 12-テトラヒドロジベンズ〔b, f〕アゾシン、ジベンゾフラン、9H-キサントエン、10, 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕オキセピン、6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンズ〔b, g〕オキソシン、ジベンゾチオフェン、9H-チオキサントエン、10, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, f〕チエピン、6, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, e〕チエピン、6, 7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, g〕チオシン、10H-フェノチアジン、10H-フェノキサジン、5, 10-ジヒドロフェナジン、10, 11-ジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10,
- 20 11-ジヒドロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕オキサゼピン、2, 3, 5, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、5, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン、5, 11-ジヒドロジベンゾ〔b, f〕〔1, 4〕チアゼピン、10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン、1, 2, 3, 3a, 8, 8a-ヘキサヒドロピロロ〔2, 3-b〕インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。
- 25

上記式



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、フェナレン、アセナフチレン、1H, 3H-ナフト〔1, 8-c d〕〔1, 2〕オキサジン、ナフト〔1, 8-d e〕-1, 3-オキサジン、ナフト〔1, 8-d e〕-1, 2-オキサジン、1, 2, 2a, 3, 4, 5-ヘキサヒドロベンズ〔c d〕インドール、2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ〔d e〕キノリン、4H-ピロロ〔3, 2, 1-i j〕キノリン、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-i j〕キノリン、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ〔3, 2, 1-i j〕キノリン、1H-ピロロ〔3, 2, 1-i j〕キナゾリン、4H-イミダゾ〔4, 5, 1-i j〕キノリン、2, 3, 7, 8-テトラヒドロ〔1, 2, 6〕チアジアジノ〔4, 3, 2-h i〕インドール、1, 2, 6, 7-テトラヒドロ-3H, 5H-ピリド〔3, 2, 1-i j〕キナゾリン、2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-〔1, 2, 6〕チアジアジノ〔4, 3, 2-i j〕キノリン5, 6-ジヒドロ-1H, 4H-〔1, 2, 5〕チアジアゾロ〔4, 3, 2-i j〕キノリン、1H, 5H-ベンゾ〔i j〕キノリジン、アゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール、1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピノ〔3, 2, 1-h i〕インドール、1H-ピリド〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン、1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズ〔d e〕イソキノリン、1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7-オクタヒドロナフト〔1, 8-b c〕アゼピン、2, 3, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-ピリド〔3, 2, 1-j k〕〔1〕ベンズアゼピン等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

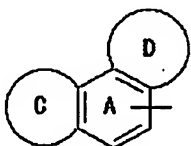
上記式



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、アントラセン、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロベンゾ〔1, 2-b: 4, 5-b'〕ジピロール、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロシクロペント

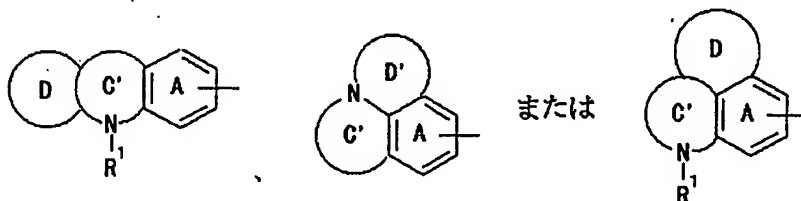
- 5 〔f〕インドール等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

上記式



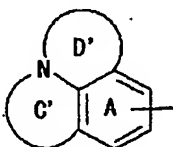
- 〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、フェ  
10 ナントロレン、1, 2, 3, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペント〔e〕イン  
ドール、2, 3, 4, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔f〕キノリン等の3環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

このうち、式



15

〔式中、C'環及びD'環は、それぞれ置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が好ましい。このうち式

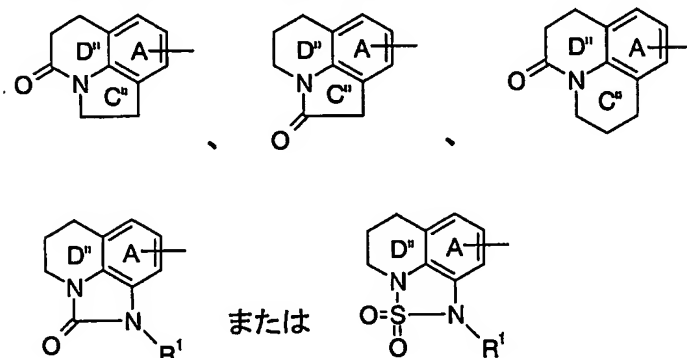


- 20 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が更に好ましい。



C' 環又はD' 環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B' 環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。該置換基としてはオキソ基が好ましい。

中でもより好ましくは、式



5

〔式中、C' 環及びD' 環はそれぞれ置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基が挙げられる。

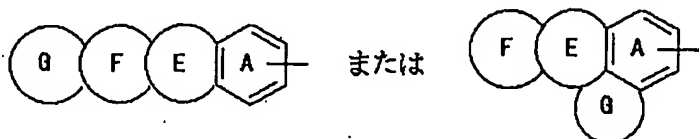
C' 環及びD' 環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」の「置換基」のうちオキソ基以外のものと同様のものから選ばれる1または2個の置換基が挙げられる。

ここで、A環がアミノスルホニル、モノー又はジ- C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、C' 環及びD' 環がそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、R<sup>1</sup>が(1) それぞれヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>7-10</sub>アリール基または(2) 式-(C=O)-R<sup>2'</sup>、-(C=O)-NR<sup>2'</sup>R<sup>3'</sup>または-SO<sub>2</sub>R<sup>2'</sup>〔式中、R<sup>2'</sup>及びR<sup>3'</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す。〕であるものが好ましい。

20

上記(c)の「縮合していてもよいフェニル基で、該フェニル基は置換基を有

していてもよい」のフェニル基が置換基を有していてもよい3環式同素環又は複素環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式

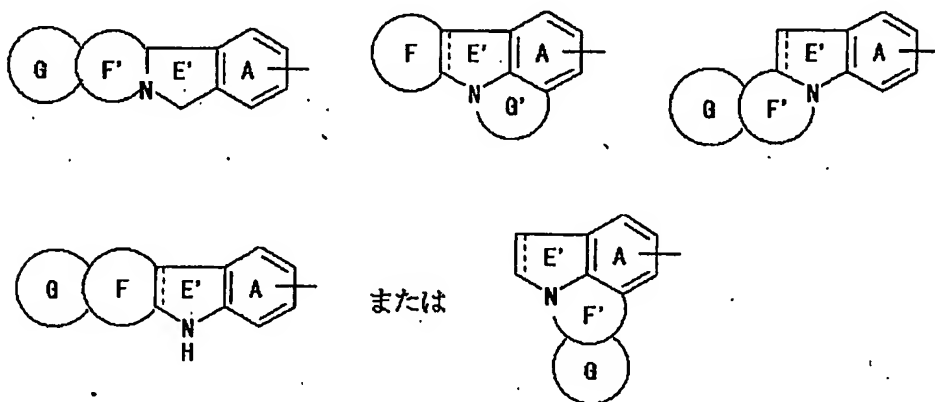


- 〔式中、A環は上記と同意義、E環、F環及びG環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示す。〕で表される基等が挙げられる。

E環、F環又はG環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」は、C環又はD環で示される「置換基を有していてもよい同素環又は複素環」と同様のものが挙げられる。

このうち、好ましくは

- 10 (i) 式



〔式中、E'環、F'環及びG'環はそれぞれ置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環を、---は単結合又は二重結合を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基、

- 15 (ii) 例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナфтаセン、ブレイアデン、ベンゾ[a]アントラセン、インデノ[1, 2-a]インデン、シクロペンタ[a]フェナントレン、ピリド[1', 2': 1, 2]イミダゾ[4, 5-b]キノキサリン、1H-2-オキサピレン、スピロ[ピペリジン-4, 9'-キサンテン]等の環から水素原子を1個除去してできる基、及びこれらのジヒドロ体、テトラヒドロ体、
- 20

ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ体等が挙げられる。

E'環、F'環及びG'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」は、B'環で示される「置換基を有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環」と同様のものが挙げられる。該置換基としてはオキソ基が好ましい。

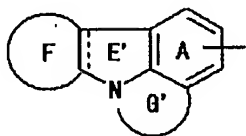
上記式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、2H-イソインドロ〔2,1-e〕プリン, 1H-ピラゾロ〔4', 3': 3, 4〕ピリ  
 10 ド〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ピリド〔2', 3': 4, 5〕イミダゾ  
 〔2,1-a〕イソインドール, 2H, 6H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕イミダ  
 ゾ〔5,1-a〕イソインドール, 1H-イソインドロ〔2,1-a〕ベンズイミダ  
 ザール, 1H-ピリド〔3', 4': 4, 5〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール,  
 2H-ピリド〔4', 3': 4, 5〕ピロロ〔2,1-a〕イソインドール, 1H-  
 15 イソインドロ〔2,1-a〕インドール, 2H-イソインドロ〔1,2-a〕イソイ  
 ンドール, 1H-シクロペンタ〔4, 5〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール,  
 2H, 4H-ピラノ〔4', 3': 4, 5〕〔1,3〕オキサジノ〔2,3-a〕イ  
 ソインドール, 2H-イソインドロ〔2,1-a〕〔3,1〕ベンズオキサジン,  
 7H-イソインドロ〔1,2-b〕〔1,3〕ベンズオキサジン, 2H-ピリド  
 20 〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2,1-a〕イソインドール, ピリド〔2', 3  
 ': 4, 5〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, ピリド〔3', 2': 5,  
 6〕ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, 1H-ピリド〔1', 2': 3, 4〕  
 ピリミド〔2,1-a〕イソインドール, イソインドロ〔2,1-a〕キナゾリン,  
 イソインドロ〔2,1-a〕キノキサリン, イソインドロ〔1,2-a〕イソキノリ  
 25 ン, イソインドロ〔2,1-b〕イソキノリン, イソインドロ〔2,1-a〕キノリ  
 ン, 6H-オキサジノ〔3', 4': 3, 4〕〔1,4〕ジアゼピノ〔2,1-a〕  
 イソインドール, アゼピノ〔2', 1': 3, 4〕ピラジノ〔2,1-a〕イソイン

ドール, 2H, 6H-ピリド [2', 1' : 3, 4] [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-a] イソインドール, 1H-イソインドロ [1, 2-b] [1, 3, 4] ベンゾト  
 リアゼピン, 2H-イソインドロ [2, 1-a] [1, 3, 4] ベンゾトリアゼピン,  
 イソインドロ [2, 1-d] [1, 4] ベンズオキサゼピン, 1H-イソインドロ  
 5 [2, 1-b] [2, 4] ベンゾジアゼピン, 1H-イソインドロ [2, 1-c]  
 [2, 3] ベンゾジアゼピン, 2H-イソインドロ [1, 2-a] [2, 4] ベンゾ  
 ジアゼピン, 2H-イソインドロ [2, 1-d] [1, 4] ベンゾジアゼピン, 5  
 H-インドロ [2, 1-b] [3] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [1, 2-  
 a] [2] ベンズアゼピン, 2H-イソインドロ [1, 2-b] [3] ベンズア  
 10 ゼピン, 2H-イソインドロ [2, 1-b] [2] ベンズアゼピン, 2H-イソイ  
 ンドロ [1, 2-b] [1, 3, 4] ベンゾオキサジアゾシン, イソインドロ [2,  
 1-b] [1, 2, 6] ベンゾトリアゾシン, 5H-4, 8-メタノ-1H- [1,  
 5] ジアザシクロウンデシノ [1, 11-a] インドール等の4環式縮合ベンゼン  
 環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

15 上記式

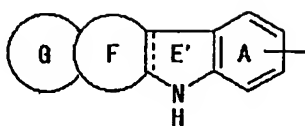


[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される基の具体例としては、1H,  
 4H-ピロロ [3', 2' : 4, 5] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン, ピロロ  
 [3, 2, 1-jk] カルバゾール, 1H-フロ [2', 3' : 4, 5] ピロロ [3, 2,  
 20 1-ij] キノリン, 1H, 4H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [1, 2, 3-  
 de] キノキサリン, 1H, 4H-シクロペンタ [4, 5] ピロロ [3, 2, 1-  
 ij] キノリン, ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2, 3-de] ベンズオキ  
 サジン, [1, 4] オキサジノ [2, 3, 4-jk] カルバゾール, 1H, 3H-  
 [1, 3] オキサジノ [5, 4, 3-jk] カルバゾール, ピリド [3', 4' : 4,  
 25 5] ピロロ [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾチアジン, 4H-ピロロ [3, 2,  
 1-de] フェナンスリジン, 4H, 5H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナンスリ



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-インドロ〔1, 2-a〕ベンズイミダゾール, 1H-インドロ〔1, 2-b〕インダゾール, ピロロ〔2', 1' : 3, 4〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール, 1H, 5H-ピロロ〔1', 2' : 4, 5〕ピラジノ〔1, 2-a〕インドール, 2H-ピ  
 5 リド〔2', 3' : 3, 4〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール, 1H-ピロロ〔2', 3' : 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール, 1H-インドロ〔1, 2-a〕インドール, 6H-イソインドロ〔2, 1-a〕インドール, 6H-インドロ〔1, 2-c〕〔1, 3〕ベンズオキサジン, 1H-インドロ〔1, 2-b〕〔1, 2〕ベンゾチアジン, ピリミド〔4', 5' : 4, 5〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール,  
 10 ピラジノ〔2', 3' : 3, 4〕ピリド〔1, 2-a〕インドール, 6H-ピリド〔1', 2' : 3, 4〕ピリミド〔1, 6-a〕インドール, インドロ〔1, 2-b〕シンノリン, インドロ〔1, 2-a〕キナゾリン, インドロ〔1, 2-c〕キナゾリン, インドロ〔2, 1-b〕キナゾリン, インドロ〔1, 2-a〕キノキサリン, インドロ〔1, 2-a〕〔1, 8〕ナフチリジン, インドロ〔1, 2-b〕-2, 6-ナ  
 15 フチリジン, インドロ〔1, 2-b〕〔2, 7〕ナフチリジン, インドロ〔1, 2-b〕-1, 7-ナフチリジン, インドロ〔1, 2-b〕イソキノリン, インドロ〔2, 1-a〕イソキノリン, インドロ〔1, 2-a〕キノリン, 2H, 6H-ピリド〔2', 1' : 3, 4〕〔1, 4〕ジアゼピノ〔1, 2-a〕インドール, 1H-インドロ〔2, 1-c〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ〔1, 2-d〕  
 20 〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ〔2, 1-a〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ〔2, 1-b〕〔1, 3〕ベンゾジアゼピン, 1H-インドロ〔1, 2-b〕〔2〕ベンズアゼピン, 2H-インドロ〔1, 2-a〕〔1〕ベンズアゼピン, 2H-インドロ〔2, 1-a〕〔2〕ベンズアゼピン, インドロ〔1, 2-e〕〔1, 5〕ベンゾジアゾシン, インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズ  
 25 アゾシン等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

上記式



- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-イミダゾ〔1', 2' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 2' : 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-イミダゾ〔1', 5' : 1, 6〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔2', 1' : 2, 3〕イミダゾ〔4, 5-b〕インドール, イミダゾ〔4, 5-a〕カルバゾール, イミダゾ〔4, 5-c〕カルバゾール, ピラゾロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-ピラジノ〔1', 2' : 1, 5〕ピロロ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピロロ〔1', 2' : 1, 2〕ピリミド〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔6, 7-b〕インドール, 1H-インドリジノ〔8, 7-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕インドール, インドロ〔3, 2-b〕インドール, ピロロ〔2, 3-a〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-b〕カルバゾール, ピロロ〔2, 3-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 2-c〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-a〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-b〕カルバゾール, ピロロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4' : 4, 5〕フロ〔3, 2-b〕インドール, 1H-フロ〔3, 4-a〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-b〕カルバゾール, 1H-フロ〔3, 4-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔2, 3-c〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-フロ〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3', 4' : 4, 5〕チエノ〔2, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 2' : 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, チエノ〔3', 4' : 5, 6〕チオピラノ〔4, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエノ〔3, 2-b〕インドール, 1H-チエノ〔3, 4-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 2H-チエノ〔3, 2-b〕カルバゾール, シク

- ロペンタ〔4, 5〕ピロロ〔2, 3-f〕キノキサリン, シクロペンタ〔5, 6〕ピ  
 リド〔2, 3-b〕インドール, ピリド〔2', 3' : 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2  
 -b〕インドール, ピリド〔2', 3' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インド  
 ール, ピリド〔3', 4' : 3, 4〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリ  
 5 ド〔3', 4' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔4', 3  
 ' : 4, 5〕シクロペンタ〔1, 2-b〕インドール, 1H-シクロペンタ〔5,  
 6〕ピラノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-シクロペンタ〔5, 6〕チオピラノ  
 〔4, 3-b〕インドール, シクロペンタ〔a〕カルバゾール, シクロペンタ〔c〕  
 カルバゾール, インデノ〔1, 2-b〕インドール, インデノ〔2, 1-b〕インド  
 10 ール, 〔1, 2, 4〕トリアジノ〔4', 3' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インド  
 ール, 1, 3, 5-トリアジノ〔1', 2' : 1, 1〕ピリド〔3, 4-b〕インド  
 ール, 1H-〔1, 4〕オキサジノ〔4', 3' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インド  
 ール, 1H-〔1, 4〕オキサジノ〔4', 3' : 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
 ドール, 4H-〔1, 3〕オキサジノ〔3', 4' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕イン  
 15 ドール, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンズオキサジン, 1, 3-オキサジ  
 ノ〔6, 5-b〕カルバゾール, 2H-ピリミド〔2', 1' : 2, 3〕〔1, 3〕チ  
 アジノ〔5, 6-b〕インドール, 2H-〔1, 3〕チアジノ〔3', 2' : 1, 2〕  
 ピリド〔3, 4-b〕インドール, 4H-〔1, 3〕チアジノ〔3', 4' : 1, 2〕  
 ピリド〔3, 4-b〕インドール, インドロ〔2, 3-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジ  
 20 ン, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジン, インドロ〔3, 2-c〕  
 〔2, 1〕ベンゾチアジン, 1, 4-チアジノ〔2, 3-a〕カルバゾール, 〔1,  
 4〕チアジノ〔2, 3-b〕カルバゾール, 〔1, 4〕チアジノ〔2, 3-c〕カル  
 バゾール, 1, 4-チアジノ〔3, 2-b〕カルバゾール, 1, 4-チアジノ〔3,  
 2-c〕カルバゾール, 1H-インドロ〔2, 3-g〕プテリジン, 1H-インド  
 25 ロ〔3, 2-g〕プテリジン, ピラジノ〔1', 2' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕  
 インドール, ピラジノ〔1', 2' : 1, 2〕ピリド〔4, 3-b〕インドール, 1  
 H-ピリド〔2', 3' : 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピリ  
 ド〔3', 2' : 5, 6〕ピラジノ〔2, 3-b〕インドール, 1H-ピリド〔3',



- 4' : 5, 6] ピラジノ [2, 3-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2] ピ  
リミド [4, 5-b] インドール, ピリド [1', 2' : 1, 2] ピリミド [5, 4-  
b] インドール, ピリド [2', 1' : 2, 3] ピリミド [4, 5-b] インドール,  
ピリミド [1', 2' : 1, 2] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリミド [1',  
5 2' : 1, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリミド [5', 4' : 5, 6] ピ  
ラノ [2, 3-b] インドール, ピリダジノ [4', 5' : 5, 6] チオピラノ [4,  
5-b] インドール, 1H-インドロ [3, 2-c] シンノリン, 1H-インドロ  
[2, 3-b] キノキサリン, 1H-ピラジノ [2, 3-a] カルバゾール, 1H-  
ピラジノ [2, 3-b] カルバゾール, 1H-ピラジノ [2, 3-c] カルバゾール,  
10 1H-ピリダジノ [3, 4-c] カルバゾール, 1H-ピリダジノ [4, 5-b] カ  
ルバゾール, 1H-ピリミド [4, 5-a] カルバゾール, 1H-ピリミド [4,  
5-c] カルバゾール, 1H-ピリミド [5, 4-a] カルバゾール, 1H-ピリ  
ミド [5, 4-b] カルバゾール, 1H-ピリミド [5, 4-c] カルバゾール, 7  
H-1, 4-ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] [1, 2] ジオキシノ [3, 4-b]  
15 インドール, 6H- [1, 4] ベンゾジオキシノ [2, 3-b] インドール, 6H  
- [1, 4] ベンゾジチイノ [2, 3-b] インドール, 1H-インドロ [2, 3-  
b] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 6] ナフチリジ  
ン, 1H-インドロ [2, 3-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [2,  
3-c] -1, 5-ナフチリジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 6] ナフチ  
20 リジン, 1H-インドロ [2, 3-c] [1, 7] ナフチリジン, 1H-インドロ  
[2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] -1, 5-ナ  
フチリジン, 1H-インドロ [3, 2-b] [1, 7] ナフチリジン, 1H-イン  
ドロ [3, 2-b] [1, 8] ナフチリジン, 1H-インドロ [3, 2-c] [1,  
8] ナフチリジン, インドロ [2, 3-a] キノリジン, インドロ [2, 3-b] キ  
25 ノリジン, インドロ [3, 2-a] キノリジン, インドロ [3, 2-b] キノリジン,  
ピラノ [4', 3' : 5, 6] ピリド [3, 4-b] インドール, ピリド [4', 3  
' : 4, 5] ピラノ [3, 2-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ  
[2, 3-b] インドール, ピリド [4', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4-b] イン

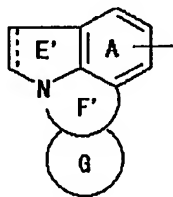
- ドール, 1H-インドロ〔2, 3-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔3, 2-c〕イソキノリン, 1H-インドロ〔2, 3-c〕キノリン, 1H-インドロ〔3, 2-c〕キノリン, 1H-ピリド〔2, 3-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔2, 3-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔2, 3-c〕カルバゾール, 1H-ピリド
- 5 〔3, 2-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3, 2-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3, 2-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3, 4-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3, 4-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔3, 4-c〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4, 3-a〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4, 3-b〕カルバゾール, 1H-ピリド〔4, 3-c〕カルバゾール, 1H-キノンドリン, 1H-キノニン
- 10 ドリン, 1H-ピラノ〔3', 4': 5, 6〕ピラノ〔4, 3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔2, 3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3, 2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔3, 4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾピラノ〔4, 3-b〕インドール, 〔2〕ベンゾピラノ〔4, 3-b〕インドール, ピラノ〔2, 3-a〕カルバゾール, ピラノ〔2, 3-b〕カルバゾール, ピラノ〔2, 3-c〕カルバゾール, ピラノ〔3, 2-a〕カルバゾール, ピラノ〔3, 2-c〕カルバゾール, ピラノ〔3, 4-a〕カルバゾール, 1H-ホスフィノリノ〔4, 3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔2, 3-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3, 2-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔3, 4-b〕インドール, 〔1〕ベンゾチオピラノ〔4, 3-b〕インドール, 〔2〕ベンゾチオピラノ〔4, 3-b〕インドール, 1H-ベンゾ〔a〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔b〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔c〕カルバゾール, 〔1, 6, 2〕オキサチアゼピノ〔2', 3': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-アゼピノ〔1', 2': 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 1H-ピリド〔1', 2': 1, 2〕アゼピノ〔4, 5-b〕インドール, 2H-ピリド〔1', 2': 1, 2〕アゼピノ〔3, 4-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 2': 5, 6〕オキセピノ〔3, 2-b〕インドール, 1H-ピリド〔4', 3': 5, 6〕オキセピノ〔3, 2-b〕インドール, 2H-ピリド〔2', 3': 5, 6〕オキセピノ〔2, 3-b〕インドール, 2H-ピリド〔2', 3': 5, 6〕オキセピノ〔3, 2-b〕イ
- 25

- ンドール, 2H-ピリド〔3', 4' : 5, 6〕オキセピノ〔3, 2-b〕インドール, ピリド〔2', 3' : 4, 5〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 2' : 3, 4〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 4' : 4, 5〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ピリド〔3', 4' : 5, 6〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, 2H-ピラノ〔3', 2' : 2, 3〕アゼピノ〔4, 5-b〕インドール, 1H-インドロ〔3, 2-b〕〔1, 5〕ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ〔3, 2-d〕〔1, 2〕ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ〔2, 3-c〕〔1, 5〕ベンゾチアゼピン, 〔1, 4〕シアゼピノ〔2, 3-a〕カルバゾール, インドロ〔2, 3-b〕〔1, 5〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔2, 3-d〕〔1, 3〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔3, 2-b〕〔1, 5〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔3, 2-d〕〔1, 3〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔3, 2-d〕〔2, 3〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔2, 3-a〕〔3〕ベンズアゼピン, インドロ〔2, 3-c〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔2, 3-d〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔2, 3-d〕〔2〕ベンズアゼピン, インドロ〔3, 2-b〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔3, 2-c〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔3, 2-d〕〔1〕ベンズアゼピン, 1H-インドロ〔2, 1-b〕〔3〕ベンズアゼピン, 1H-〔1〕ベンズオキセピノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-〔2〕ベンズオキセピノ〔4, 3-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエピノ〔4, 5-b〕インドール, 1H-〔1〕ベンゾチエピノ〔5, 4-b〕インドール, ベンゾ〔3, 4〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ベンゾ〔4, 5〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ベンゾ〔5, 6〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, ベンゾ〔6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-b〕インドール, シクロヘプタ〔b〕カルバゾール, 4H-〔1, 5〕オキサゾシノ〔5', 4' : 1, 6〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, アゾシノ〔1', 2' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 2, 6-メタノ-2H-アゼシノ〔4, 3-b〕インドール, 3, 7-メタノ-3H-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔1', 2' : 1, 8〕アゾシノ〔5, 4-b〕インドール, ピリド〔4', 3' : 6, 7〕オキソシノ〔2, 3-b〕インドール,

- ル, ピリド〔4', 3' : 6, 7〕オキソシノ〔4, 3-b〕インドール, 1, 5-メ  
 タノ-1H-アゼシノ〔3, 4-b〕インドール, 2, 6-メタノ-1H-アゼシ  
 ノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-ピリド〔3', 4' : 5, 6〕シクロオクタ  
 〔1, 2-b〕インドール, 1, 4-エタノオキソシノ〔3, 4-b〕インドール,  
 5 ピラノ〔3', 4' : 5, 6〕シクロオクタ〔1, 2-b〕インドール, 1H-イン  
 ドロ〔2, 3-c〕〔1, 2, 5, 6〕ベンゾテトラゾシン, 1H-インドロ〔2, 3  
 -c〕〔1, 6〕ベンゾジアゾシン, 6, 13b-メタノ-13bH-アゼシノ〔5,  
 4-b〕インドール, オキソシノ〔3, 2-a〕カルバゾール, 1H-ベンゾ〔g〕  
 シクロオクタ〔b〕インドール, 6, 3-(イミノメタノ)-2H-1, 4-チア  
 10 ゾニノ〔9, 8-b〕インドール, 1H, 3H-〔1, 4〕オキサゾニノ〔4', 3  
 ' : 1, 2〕ピリド〔3, 4-b〕インドール, 2H-3, 6-エタノアゾニノ〔5,  
 4-b〕インドール, 2H-3, 7-メタノアザシクロウンデシノ〔5, 4-b〕イ  
 ンドール, 1H-6, 12b-エタノアゾニノ〔5, 4-b〕インドール, インドロ  
 〔3, 2-e〕〔2〕ベンズアゾニン, 5, 9-メタノアザシクロウンデシノ〔5,  
 15 4-b〕インドール, 3, 6-エタノ-3H-アゼシノ〔5, 4-b〕インドール,  
 3, 7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ〔5, 4-b〕インドール, ピラノ  
 〔4', 3' : 8, 9〕アゼシノ〔5, 4-b〕インドール, 1H-インドロ〔2, 3  
 -c〕〔1, 7〕ベンゾジアゼシン, 1H-インドロ〔3, 2-e〕〔2〕ベンズア  
 ゼシン, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 2-b〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3,  
 20 2-g〕インドール, ベンゾ〔e〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ベンゾ  
 〔e〕ピロロ〔3, 4-b〕インドール, ベンゾ〔g〕ピロロ〔3, 4-b〕インド  
 ル, 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロ  
 ロ〔1, 2-a〕インドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ〔1, 2-a〕インドール,  
 1H-ベンゾ〔f〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール, 1H-ベンゾ〔g〕ピロ  
 25 ロ〔2, 1-a〕イソインドール, 2H-ベンゾ〔e〕ピロロ〔2, 1-a〕イソイ  
 ンドール, イソインドロ〔6, 7, 1-cde〕インドール, スピロ〔シクロヘキサ  
 ン-1, 5'-〔5H〕ピロロ〔2, 1-a〕イソインドール〕, イソインドロ〔7,  
 1, 2-hij〕キノリン, 7, 11-メタノアゾシノ〔1, 2-a〕インドール, 7,

- 1 1-メタノアゾシノ〔2, 1-a〕イソインドール, ジベンズ〔cd, f〕インドール, ジベンズ〔cd, g〕インドール, ジベンズ〔d, f〕インドール, 1H-ジベンズ〔e, g〕インドール, 1H-ジベンズ〔e, g〕イソインドール, ナフト〔1, 2, 3-cd〕インドール, ナフト〔1, 8-ef〕インドール, ナフト〔1, 8-fg〕インドール, ナフト〔3, 2, 1-cd〕インドール, 1H-ナフト〔1, 2-e〕インドール, 1H-ナフト〔1, 2-f〕インドール, 1H-ナフト〔1, 2-g〕インドール, 1H-ナフト〔2, 1-e〕インドール, 1H-ナフト〔2, 3-e〕インドール, 1H-ナフト〔1, 2-f〕イソインドール, 1H-ナフト〔2, 3-e〕イソインドール, スピロ〔1H-カルバゾール-1, 1'-シクロヘキサン〕, スピロ〔2H-カルバゾール-2, 1'-シクロヘキサン〕, スピロ〔3H-カルバゾール-3, 1'-シクロヘキサン〕, シクロヘプタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2-f〕キノリン, シクロヘプタ〔4, 5〕ピロロ〔3, 2-h〕キノリン, アゼピノ〔4, 5-b〕ベンズ〔e〕インドール, 1H-アゼピノ〔1, 2-a〕ベンズ〔f〕インドール, 1H-アゼピノ〔2, 1-a〕ベンズ〔f〕イソインドール, ベンゾ〔e〕シクロヘプタ〔b〕インドール, ベンゾ〔g〕シクロヘプタ〔b〕インドール等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基が挙げられる。

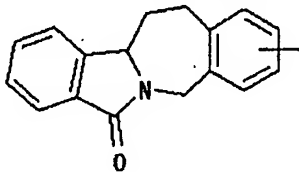
上記式



- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基の具体例としては、1H-ジピロロ〔2, 3-b: 3', 2', 1'-hi〕インドール, スピロ〔シクロペンタン-1, 2' (1'H) -ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール〕, スピロ〔イミダゾリジン-4, 1' (2'H) -〔4H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, ピリド〔2, 3-b〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ピリド〔4, 3-b〕ピロロ〔3, 2, 1-hi〕インドール, ベンゾ〔de〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン, 3H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕アクリ

- ジン, 1H-ピロロ〔3, 2, 1-de〕フェナントリジン, スピロ〔シクロヘキサ-1, 6'-〔6H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, 4, 9-メタノピロロ〔3, 2, 1-lm〕〔1〕ベンゾアゾシン, スピロ〔シクロヘプタン-1, 6'-〔6H〕ピロロ〔3, 2, 1-ij〕キノリン〕, 1H-ピラノ〔3, 4-d〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン, 3H-ベンゾ〔b〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔4, 1〕ベンズオキサゼピン, 7H-インドロ〔1, 7-ab〕〔4, 1〕ベンズオキサゼピン, ベンゾ〔b〕ピロロ〔3, 2, 1-jk〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔1, 7-ab〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン, インドロ〔1, 7-ab〕〔1〕ベンズアゼピン, インドロ〔7, 1-ab〕〔3〕ベンズアゼピン, 1H-シクロヘプタ〔d〕〔3, 2, 1-jk〕〔1〕ベンズアゼピン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-7 (4H), 1'-シクロヘプタン〕, 4H-5, 11-メタノピロロ〔3, 2, 1-no〕〔1〕ベンズアザシクロウンデシン, スピロ〔アゼピノ〔3, 2, 1-hi〕インドール-7 (4H), 1'-シクロオクタ-1, 4-ジエン〕等の4環式縮合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基等が挙げられる。

このうち、更に好ましくは、式

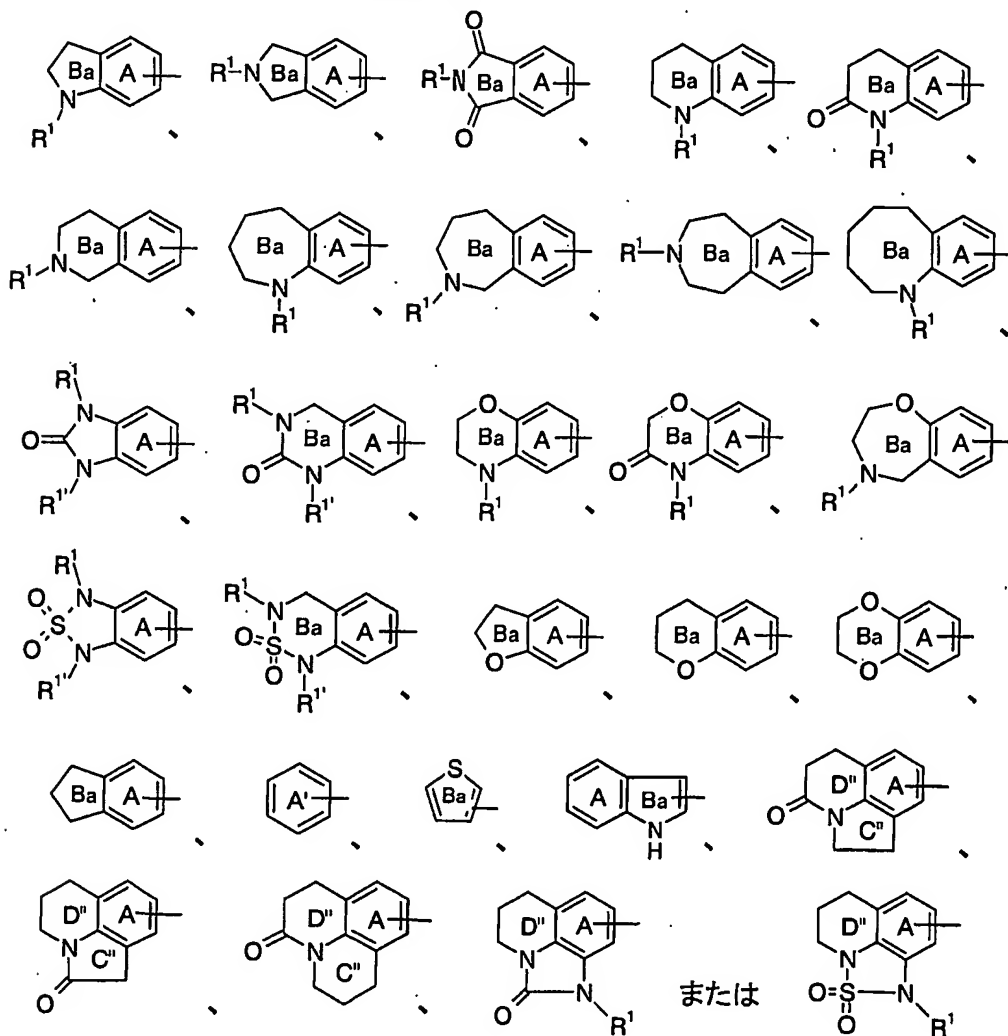


で表される基等である。

- 20 また、Arで示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「芳香環基」が、例えば「芳香族複素環基」の場合、該「芳香族複素環基」が縮合する例としては、例えば、
- (d) 置換基を有していてもよい単環式芳香環と縮合する場合、
- (e) 置換基を有していてもよい2ないし3環式芳香環と縮合する、あるいは2
- 25 つの同一又は異なった単環式芳香環と縮合する場合等が挙げられる。

具体的には、1-, 2-または 3-インドリル; 1-, 2-または 3-イソインドリル; 2-または 3-ベンゾフラニル; 2-または 3-ベンゾチオフラニル; 1-または 3-ベンズイミダゾリル; 2-ベンズオキサゾリル; 2-ベンゾチアゾリル; 1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル; 1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル; 2-, 3-または 4-キノリル; 1-, 3-または 4-イソキノリル; 2-または 3-キノキサリニル; 1-または 4-フタラジニル; 例えば、1, 8-ナフチリジン-2-イル、1, 5-ナフチリジン-3-イルなどのナフチリジニル; 2-または 4-キナゾリニル; 3-または 4-シンノリニル; 9-アクリジニル; 2-, 6-または 8-プリニル; 2-, 4-, 6-または 8-プテリジニルなどが挙げられる。

10 Ar は、好ましくは、例えば、式



〔式中、A' 環はA環と同意義を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基である。

ここで、A環およびA' 環としては、(i)ハロゲン（フルオロ等）、(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ（メトキシ等）、(iii)ハロゲン C<sub>1-6</sub> アルコキシ（トリフルオロメトキシ等）、(iv)アミノ、(v)（モノ又はジ） C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(vi)1-ピロリジニル、(vii)ピペリジノ、(viii)1-ピペラジニル、(ix)N-メチル-1-ピペラジニル、(x)N-アセチル-1-ピペラジニル、(xi)モルホリノ、(xii)ヘキサメチレンイミノ、(xiii)イミダゾリル、(xiv) C<sub>1-6</sub> アルキル（メチル等）でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル（プロピル等）、(xv) 低級アルキル-カルボニルアミノ（アセチルアミノ等）、(xvi) 低級アルキルスルホニルアミノ（メチルスルホニルアミノ等）、(xvii) アミノスルホニル、(xviii)（モノ又はジ） C<sub>1-6</sub> アルキルアミノスルホニル、(xix) 5ないし7員環状アミノ-スルホニル（（1-ピロリジニル）スルホニル、ピペリジノスルホニル、（1-ピペラジニル）スルホニル、モルホリノスルホニル等）(xx) カルバモイル、(xxi)（モノ又はジ） C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル、(xxii) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル（（1-ピロリジニル）カルボニル、ピペリジノカルボニル、（1-ピペラジニル）カルボニル、モルホリノカルボニル等）、(xxiii)シアノ等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。より好ましくはA環がアミノスルホニル、モノ-又はジ- C<sub>1-6</sub> アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノ-又はジ- C<sub>1-6</sub> アルキル-カルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、A' 環がアミノスルホニル、モノ-又はジ- C<sub>1-6</sub> アルキルアミノスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルアミノおよびC<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有し、さらに1ないし4個の置換基（例えば、C<sub>1-6</sub> アルコキシ等）を有していてもよいベンゼン環である。

また、B a 環、C' 環及びD' 環はそれぞれ C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルアミノ及びC<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個



の置換基を有していてもよく、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ はそれぞれ(1)水素原子、(2)それぞれヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラキル基または

- (3) 式 $-(C=O)-R^{2'}$ 、 $-(C=O)-NR^{2'}R^{3'}$ もしくは $-SO_2R^{2'}$ 〔式中、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを示す。〕で表される基であるものが好ましい。

- Lで示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。

- 「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」としては、例えば $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}-$  ( $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを示す)、置換基を有していてもよい2価の $C_{1-10}$ 非環式炭化水素基、置換基を有していてもよい2価の $C_{3-9}$ 環状炭化水素基及び置換基を有していてもよい2価の複素環基等から選ばれる2価の基の1ないし5個、好ましくは1ないし3個の組み合わせが挙げられる。

- 「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「置換基」、即ち、「置換基を有していてもよい2価の $C_{1-10}$ 非環式炭化水素基」、「置換基を有していてもよい2価の $C_{3-9}$ 環状炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい2価の複素環基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、オキソ、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-}$

- 6 アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ-、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ及びフェニル等から選ばれる 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基が挙げられる。このうち、フッ素等のハロゲン原子、オキソ、ヒドロキシ、フェニル等が好ましい。

- 10 「置換基を有していてもよい 2 価の  $C_{1-10}$  非環式炭化水素基」の「2 価の  $C_{1-10}$  非環式炭化水素基」としては、 $C_{1-10}$  アルキレン、 $C_{2-10}$  アルケニレン、 $C_{2-10}$  アルキニレンが挙げられる。

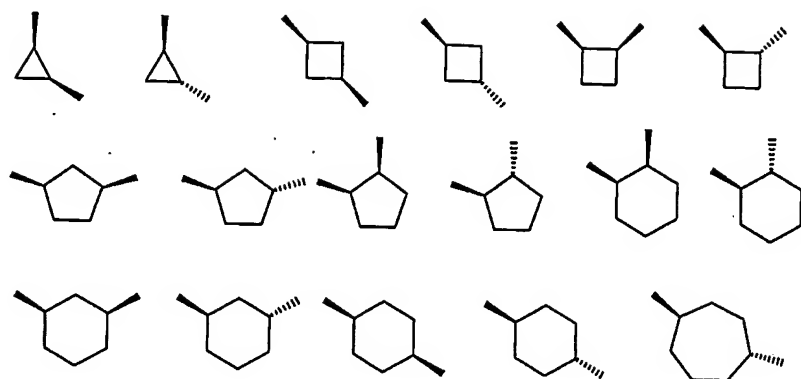
- 「 $C_{1-10}$  アルキレン」としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)CHCH_2-$ 、 $-(CH_2)CH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ などが挙げられる。

「 $C_{2-10}$  アルケニレン」としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ などが挙げられる。

- 20 「 $C_{2-10}$  アルキニレン」としては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ などが挙げられる。

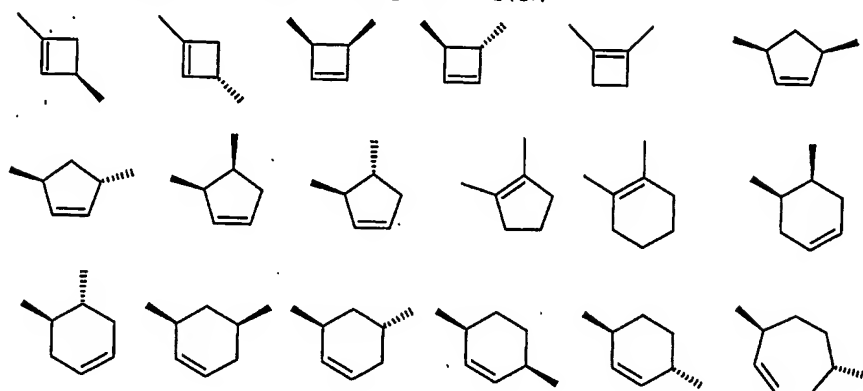
「置換基を有していてもよい 2 価の  $C_{3-9}$  環状炭化水素基」の「2 価の  $C_{3-9}$  環状炭化水素基」としては、 $C_{3-9}$  シクロアルキレン、 $C_{3-9}$  シクロアルケニレン、 $C_6$  - $_{14}$  アリーレン（フェニレン等）等が挙げられる。

「 $C_{3-9}$  シクロアルキレン」としては、



等が挙げられる。

「 $C_{3-9}$ シクロアルケニレン」としては、



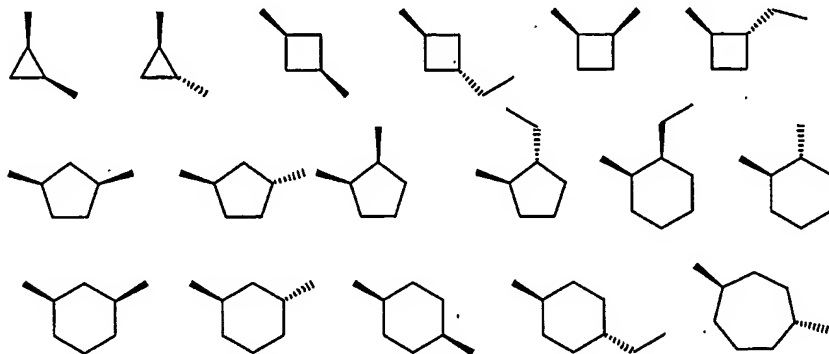
5 等が挙げられる。

- 「置換基を有していてもよい2価の複素環基」の「2価の複素環基」としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む4ないし14員（好ましくは5ないし9員）芳香族又は非芳香族複素環から水素原子を2個除去してできる基等が挙げられる。そのような芳香族又は非芳香族複素環としては、上記のB環で示される「置換基を有していてもよい複素環」において例示したものと同様のものが挙げられる。

- 5 Lとしては、置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキレンが好ましいが、とりわけ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CHF(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-$

$\text{CF}_2(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_3)\text{CHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、  
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-(\text{Ph})\text{CHCH}_2-$ など)が好ましく、さらに $\text{C}_{3-7}$ シクロア  
 ルキレンまたは $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキレンと $\text{C}_{1-4}$ アルキレンとの組み合わせ(例え

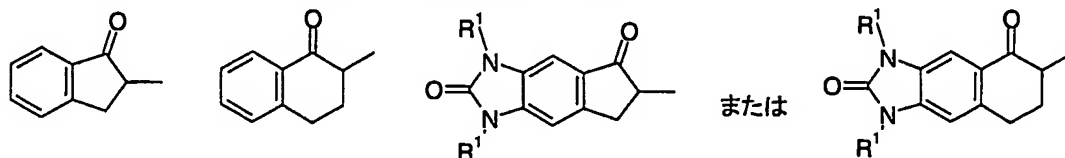
5 ば、



など)も好ましい。

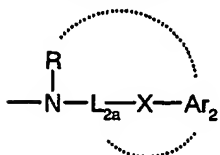
LがArとの間で形成する環としては、例えば、1-オキシインダン-2-イル、  
 1-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、5-オキシ-6,7,8,9-テトラ  
 10 ヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-イル、2,5-ジオキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキ  
 サヒドロインデノ[5,6-d]イミダゾール-6-イル、2,5-ジオキシ-2,3,5,6,7,8-ヘ  
 キサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-イル、2,5-ジオキシ-  
 1,2,3,5,6,7,8,9-オクタヒドロシクロヘプタ[f]ベンゾイミダゾール-6-イル、  
 2,8-ジオキシ-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[g]キナゾリン-7-イ  
 15 ル、2,9-ジオキシ-1,2,3,4,6,7,8,9-オクタヒドロベンゾ[g]キナゾリン-8-イル、  
 2,10-ジオキシ-2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロ-1H-シクロヘプタ[g]キナゾリ  
 ン-9-イル、2,2-ジオキシド-5-オキシ-3,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデノ[5,6-  
 c][1,2,5]チアジアゾール-6-イル、2,2-ジオキシド-5-オキシ-1,3,5,6,7,8-ヘキ  
 サヒドロナフト[2,3-c][1,2,5]チアジアゾール-6-イル、2,2-ジオキシド-5-オキ  
 20 ソ-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1H-シクロヘプタ[f][2,1,3]ベンゾチアジアゾ  
 ル-6-イル、2,2-ジオキシド-8-オキシ-1,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロインデノ[5,6-  
 c][1,2,6]チアジアジン-7-イル、2,2-ジオキシド-9-オキシ-3,4,6,7,8,9-ヘキサ

ヒドロ-1H-ナフト[2,3-c][1,2,6]チアジアジン-8-イル、および2,2-ジオキシド-10-オキソ-1,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロシクロヘプタ[g][2,1,3]ベンゾチアジアジン-9-イルなどが挙げられる。好ましくは、式



- 5 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される環等が挙げられる。

Yで示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば式



- 〔式中、Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、L<sub>2a</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン基を示し、Xは結合手、酸素原子又は窒素原子を示し、Ar<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、またはAr<sub>2</sub>とR、もしくはAr<sub>2</sub>とL<sub>2a</sub>とが互いに結合して環を形成していてもよい。〕で表される基等が挙げられる。
- 10

Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、R'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

- 15 Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、R'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし3個である。

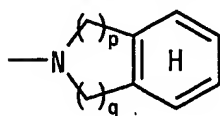
- L<sub>2a</sub>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン基」としては、Lで示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」において例示した、「C<sub>1-10</sub>アルキレン基」のうち、炭素鎖数1ないし4のものが挙げられる。
- 20

L<sub>2a</sub>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン基」における「置換基」としては、Lで示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「置換基」と同様のものが挙げられる。

Xで示される「結合手、酸素原子又は $\text{NR}^{1a}$  ( $\text{R}^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)」における $\text{R}^{1a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」としては、 $\text{R}^1$ におけるそれらと同様のものが挙げられる。

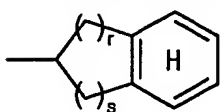
$\text{Ar}_2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「芳香環基」としては、 $\text{Ar}$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」と同様のものが挙げられる。 $\text{Ar}_2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」の「置換基」としては、 $\text{Ar}$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」と同様のものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

$\text{Ar}_2$ とRとが互いに結合して形成する環としては、例えば、式



〔式中、p及びqはそれぞれ1ないし3の整数を示し、H環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルおよびハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される環等が挙げられる。

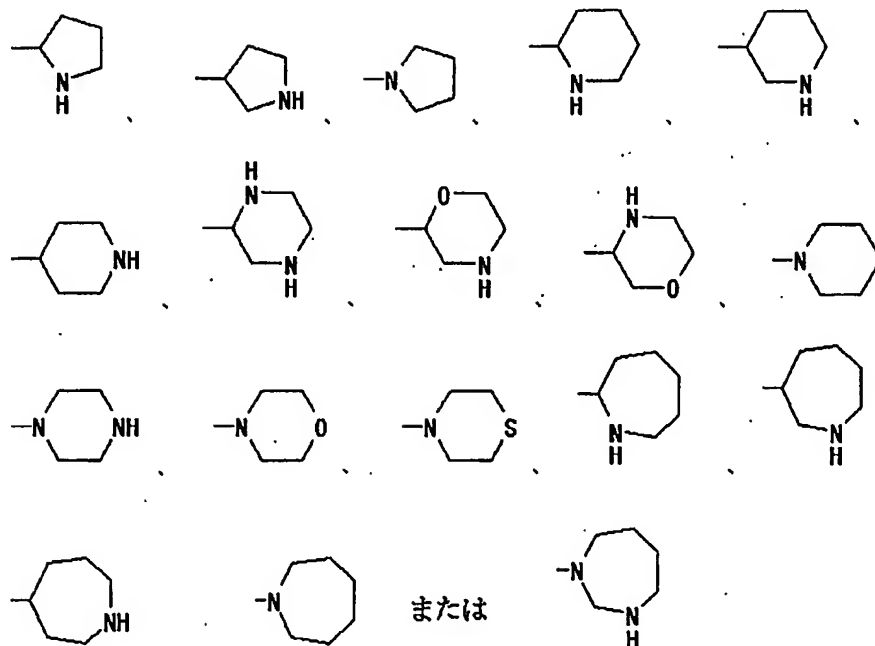
$\text{Ar}_2$ と $\text{L}_{2a}$ とが互いに結合して形成する環としては、例えば、式



〔式中、rは0ないし2の整数を、sは1ないし3の整数を、かつ $r+s$ が2ないし5の整数を示し、H環は前記と同意義を示す。〕で表される環等が挙げられる。

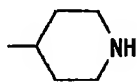
Yで示される「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」としては、炭素原子及び1個の窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有していてもよい5な

いし9員（好ましくは5ないし7員）含窒素飽和複素環基等が挙げられる。具体的には、式



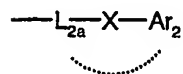
で表される基等が挙げられる。このうち、好ましくは6員環基である。

5 更に好ましくは、式



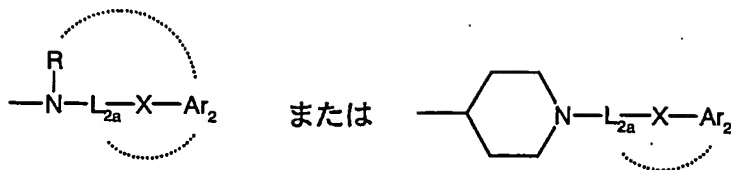
で表される基である。

該「置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環基」の「置換基」としては、  
上記B環で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」と同様の  
10 ものが挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。また、該「置換基を有し  
ていてもよい含窒素飽和複素環基」の「含窒素飽和複素環基」の窒素は、式



15 「式中、各記号は前記と同意義を示す。」で表される基と同様のものを有してい  
てもよい。

Yとして、好ましくは、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等である。

- Rとしては、(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子（好ましくはフルオロ等）及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、又は(iii)C<sub>7-16</sub>アラルキル（ベンジル等）等が好ましく、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基がより好ましい。

- L<sub>2a</sub>としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>2-4</sub>アルキレン基（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CHFCH<sub>2</sub>-, -CHF(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CHF(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -(Ph)CHCH<sub>2</sub>-等）が好ましく、ヒドロキシ、オキソ又はフェニルを有していてもよいC<sub>2-3</sub>アルキレン基（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>-, -(Ph)CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>CO-等）等がより好ましく、エチレン基が最も好ましい。

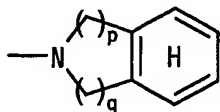
- Xとしては、結合手、酸素原子又はNHが好ましく、結合手がより好ましい。

- Ar<sub>2</sub>として好ましくは、(1)それぞれ、ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、C<sub>1-6</sub>アルキル（メチル、エチル等）、ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルコキシ（トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（NHCHO、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHMe等）、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）、5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ（(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリ



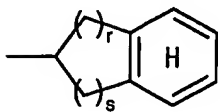
ジノカルボニルオキシ等)、アミノスルホニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基(フェニル等)または(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)(例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等)、

(2)  $Ar_2$ とRとが互いに結合して、式



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される環を形成する場合、または

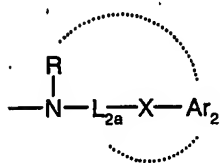
(3)  $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して、式



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される環を形成する場合等が挙げられる。

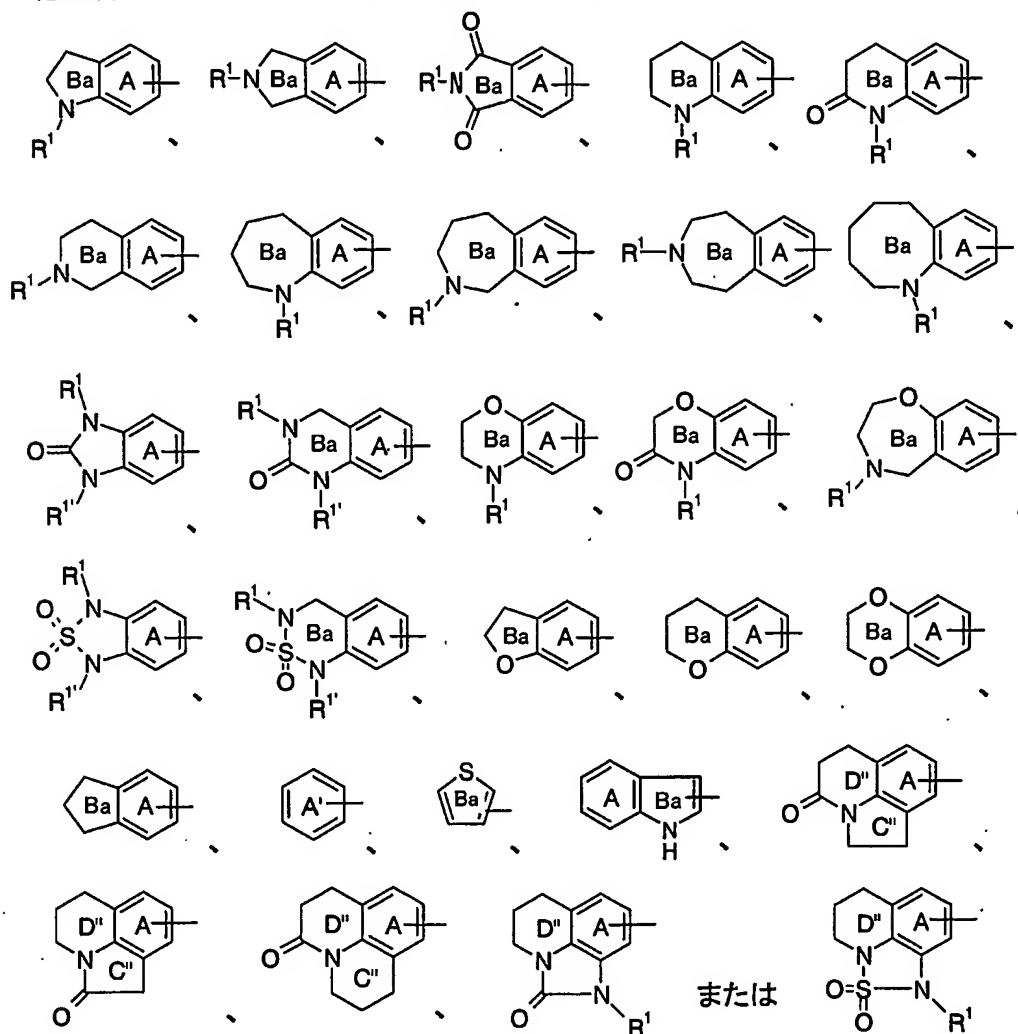
$Ar_2$ として、より好ましくは、それぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基(フェニル等)または(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)(チエニル、インドリル等)等が挙げられる。

Yとして、更に好ましくは、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等である。

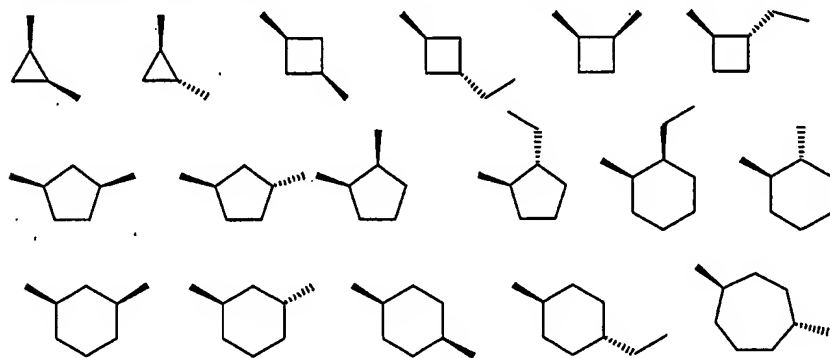
化合物 (I) として、好ましくは、Ar が式



- 5 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基 (A 環は好ましくはアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、A' 環は好ましくはアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミ

ノおよびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有し、さらに1ないし4個の置換基（例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ等）を有していてもよいベンゼン環で、Ba環、C''環及びD''環は好ましくはそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノから  
 5 選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、R<sup>1</sup>及びR<sup>1'</sup>は好ましくはそれぞれ（1）水素原子、（2）それぞれヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>7-16</sub>アラルキル基（ベンジル等）または（3）式-(C=O)-R<sup>2'</sup>、-(C=O)-NR<sup>2'</sup>、R<sup>3'</sup>または-SO<sub>2</sub>R<sup>2'</sup>〔式中、R<sup>2'</sup>及びR<sup>3'</sup>はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>6-10</sub>アリールを示す。〕  
 10 で表される基）；

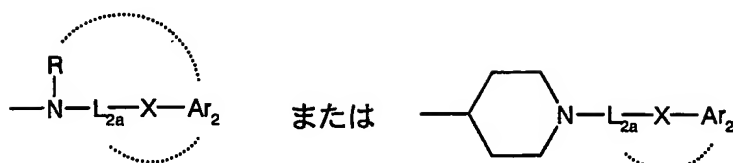
Lが（1）ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキレン基（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CHFCH<sub>2</sub>-, -CHF(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CHF(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CHF(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CF<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH(CF<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>3</sub>)CHCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -(Ph)CHCH<sub>2</sub>-など）、または（2）C<sub>3-7</sub>シクロアルキレンまたはC<sub>3-7</sub>シクロアルキレンとC<sub>1-4</sub>アルキレンとの組み合わせ（例えば、



20

など）；

Yが式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基で、

Rが (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子（好ましくはフルオロ等）及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、又は

5 (iii)  $C_{7-16}$  アラルキル（ベンジル等）等；

$L_{2a}$ がハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ 等）；

10  $X$ が結合手、酸素原子又はNH；

$Ar_2$ が (1) それぞれ、ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル等）、ハロゲノ $C_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲノ $C_{1-6}$ アルコキシ（トリフル

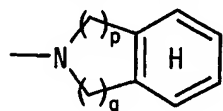
15 オロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカル

20 ボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）、5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ（(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等）、アミノスルホニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3

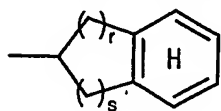
25 個）の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基（フェニル等）または

(ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を

- 含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）（例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等）、(2)  $Ar_2$ とRとが互いに結合して、式

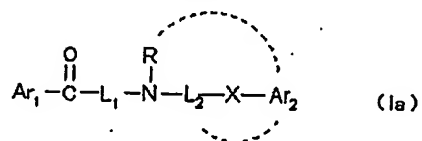


- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合、または
- 10 (3)  $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合である化合物等が挙げられる。

また、化合物(I)のうち、式

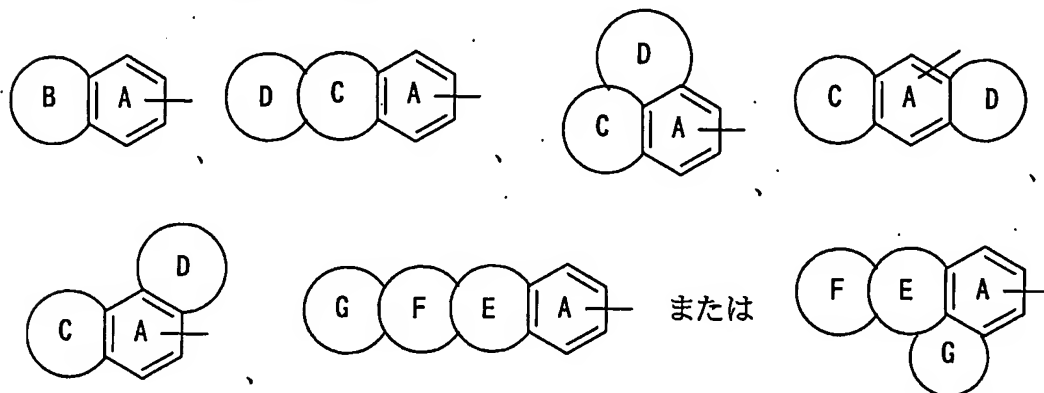


- 15 〔式中、 $Ar_1$ は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $L_1$ は置換基を有していてもよい $C_{4-6}$ アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物(Ia)と略記することもある）又はその塩は新規化合物である。

- 20  $Ar_1$ で示される「置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が「フェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例として挙げた縮合ベンゼン環基と同様のものが挙げられる。

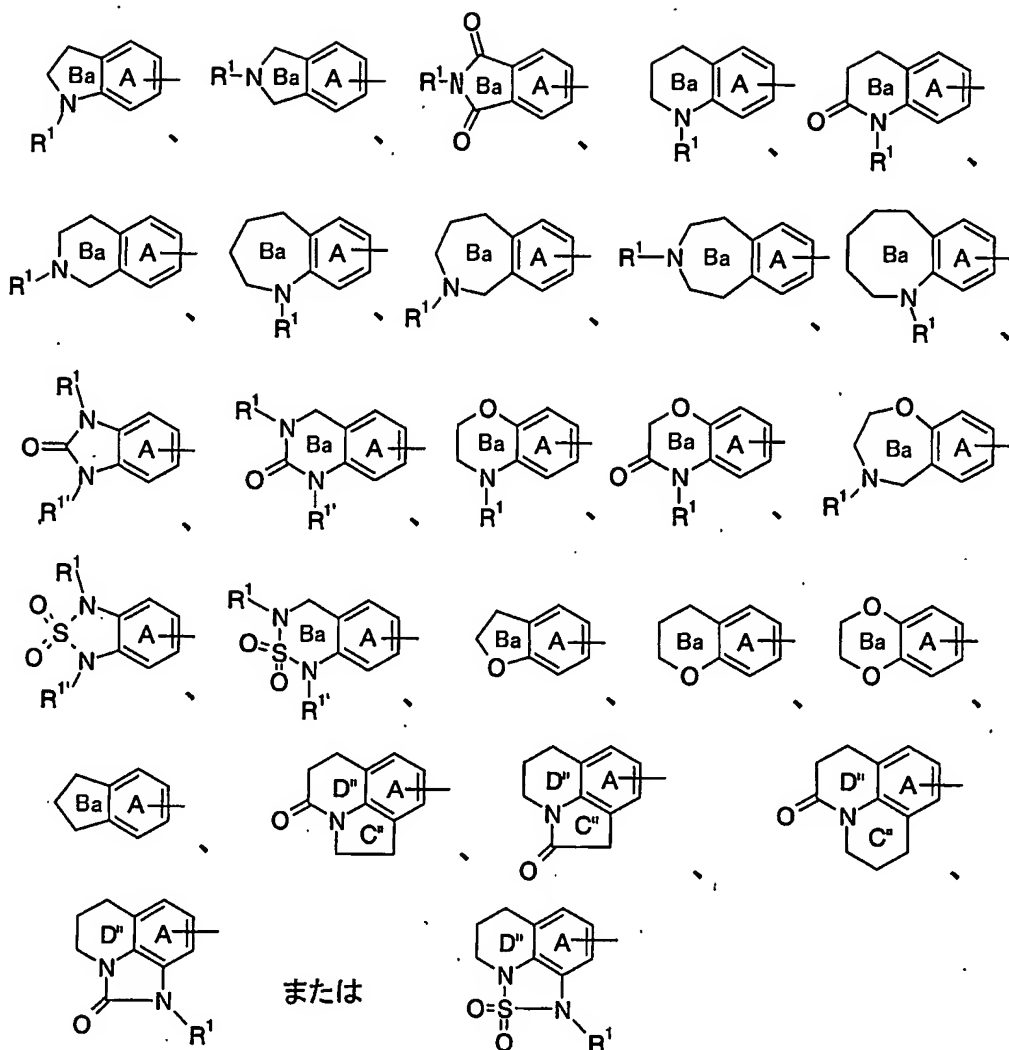
$Ar_1$ で示される「置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「置換基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として挙げた置換基と同様のものが挙げられる。

5  $Ar_1$ として、好ましくは、式



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

$Ar_1$ として、より好ましくは、例えば式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられる。

ここで、A環としては、(i)ハロゲン（フルオロ等）、(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ（メトキシ等）、(iii)ハロゲン  $C_{1-6}$  アルコキシ（トリフルオロメトキシ等）、(iv)アミノ、(v)（モノ又はジ）  $C_{1-6}$  アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(vi)1-ピロリジニル、(vii)ピペリジノ、(viii)1-ピペラジニル、(ix)N-メチル-1-ピペラジニル、(x)N-アセチル-1-ピペラジニル、(xi)モルホリノ、(xii)ヘキサメチレンイミノ、(xiii)イミダゾリル、(xiv)  $C_{1-6}$  アルキル（メチル等）でエステル化されていてもよいカルボキシで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル（プロピル等）、(xv) 低級アルキル-カルボニルアミノ（アセチルアミノ等）、(xvi) 低級アルキルスルホニルアミノ

(メチルスルホニルアミノ等), (xvii) アミノスルホニル, (xviii) (モノ又はジ)  $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル, (xix) 5ないし7員環状アミノスルホニル ( (1-ピロリジニル) スルホニル, ピペリジノスルホニル, (1-ピペラジニル) スルホニル, モルホリノスルホニル等) (xx) カルバモイル, (xxi) (モノ又はジ)  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル, (xxi) 5ないし7員環状アミノカルボニル ( (1-ピロリジニル) カルボニル, ピペリジノカルボニル, (1-ピペラジニル) カルボニル, モルホリノカルボニル等), (xxii) シアノ等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環が好ましい。より好ましくはA環がアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環である。

また、Ba環、C'環及びD'環はそれぞれ $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ及び $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ はそれぞれ(1) 水素原子、(2) それぞれヒドロキシおよび $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基または $C_{7-16}$  アラルキル基または(3) 式 $-(C=O)-R^{2'}$ 、 $-(C=O)-NR^{2'}R^{3'}$ もしくは $-SO_2R^{2'}$  [式中、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{6-10}$  アリールを示す。] で表される基であるものが好ましい。

$L_1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{4-6}$  アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」において例示した、「 $C_{1-10}$  アルキレン基」のうち、炭素鎖数4ないし6のものが挙げられる。

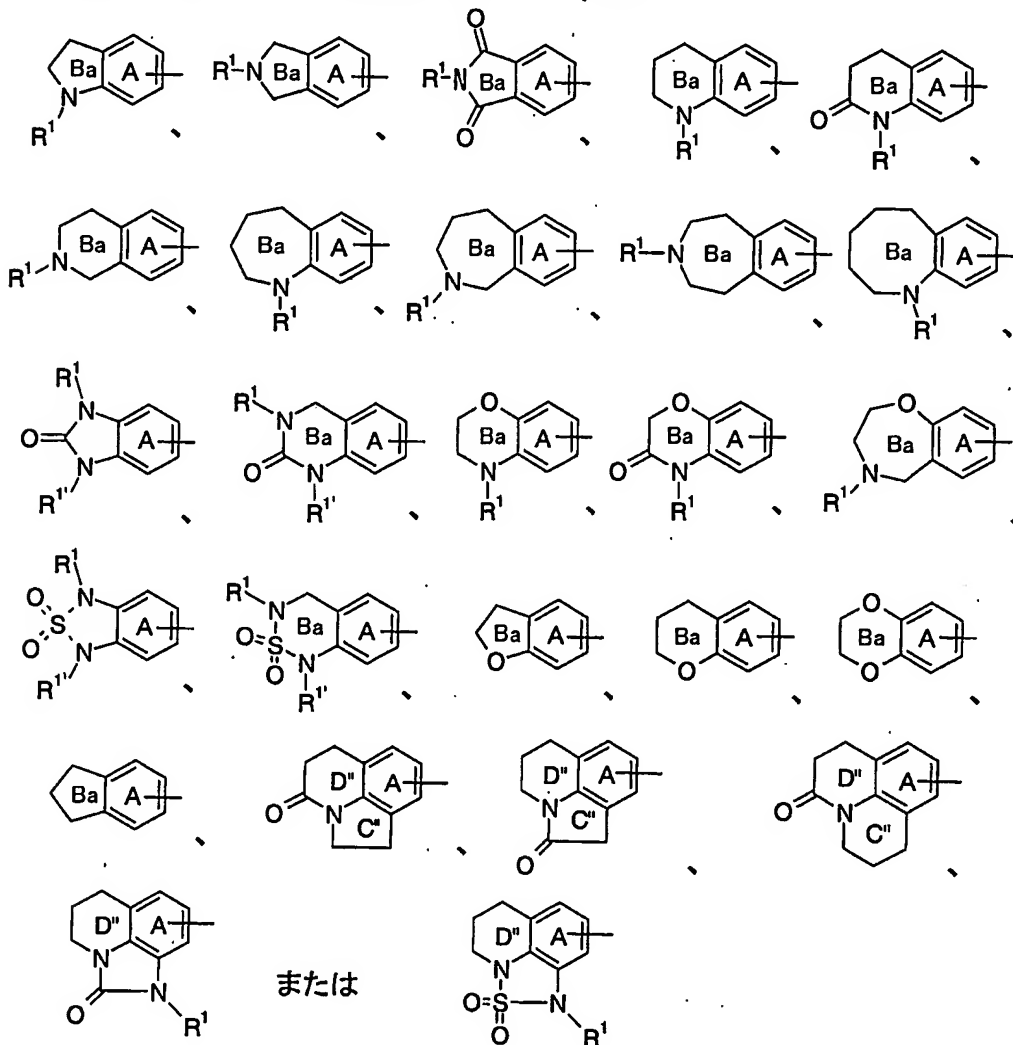
$L_1$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{4-6}$  アルキレン基」における「置換基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「置換基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシなどから選ばれる



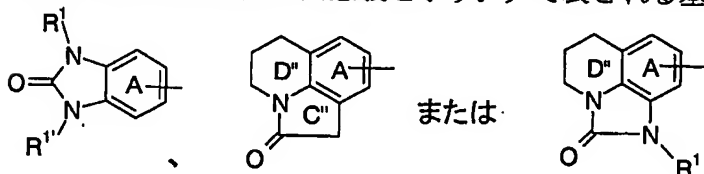
1ないし4個の置換基が挙げられる。

$L_1$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CHF(CH_2)_4-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CF_3)-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$ などが挙げられる。

5 化合物(Ia)として、好ましくは、 $Ar_1$ が式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基（より好ましくは、



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される基)。(A環は好ましくはアミ

- ノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバモイルおよびモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいベンゼン環で、Ba環、C''環及びD''環は好ましくはそれぞれ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ は好ましくはそれぞれ(1)水素原子、(2)それぞれヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-16}$ アラルキル基(ベンジル等)または(3)式-(C=O)- $R^{2'}$ 、-(C=O)-NR $^{2'}$  R $^{3'}$ または-SO $_2$  R $^{2'}$ 〔式中、 $R^{2'}$ 及びR $^{3'}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを示す。〕で表される基)；

- $L_1$ が-(CH $_2$ ) $_4$ -, -(CH $_2$ ) $_5$ -, -CHF(CH $_2$ ) $_3$ -, -CHF(CH $_2$ ) $_4$ -, -CF $_2$ (CH $_2$ ) $_3$ -, -CF $_2$ (CH $_2$ ) $_4$ -, -(CH $_2$ ) $_3$ CH(CH $_3$ )-, -(CH $_2$ ) $_4$ CH(CH $_3$ )-等の1または2個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{4-5}$ アルキレン基(好ましくは無置換 $C_{4-5}$ アルキレン基)；

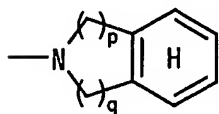
- Rが(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子(好ましくはフルオロ等)及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、又は(iii) $C_{7-16}$ アラルキル(ベンジル等)等(より好ましくは水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基)；

- $L_2$ がハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基(例えば、-(CH $_2$ ) $_2$ -, -(CH $_2$ ) $_3$ -, -(CH $_2$ ) $_4$ -, -CHFCH $_2$ -, -CHF(CH $_2$ ) $_2$ -, -CHF(CH $_2$ ) $_3$ -, -CF $_2$ CH $_2$ -, -CF $_2$ (CH $_2$ ) $_2$ -, -CF $_2$ (CH $_2$ ) $_3$ -, -(CH $_3$ )CHCH $_2$ -, -(CH $_3$ )CH(CH $_2$ ) $_2$ -, -(CH(CH $_3$ )) $_2$ -, -CH $_2$ CH(OH)-, -CH $_2$ CO-, -(Ph)CHCH $_2$ -等)(より好ましくはヒドロキシ、オキソまたはフェニルを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基)；

Xが結合手、酸素原子又はNH(より好ましくは結合手)；

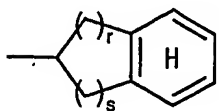
Ar $_2$ が(1)それぞれ、ハロゲン(フルオロ、クロロ等)、 $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル等)、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル(トリフルオロメチル等)、ヒドロキシ、

- $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ（トリフル  
 オロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモ  
 イル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換さ  
 れていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等）、 $C_{1-3}$   
 アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されてい  
 てもよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカル  
 ボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキ  
 シ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）、5ないし7員環状アミノカルボニ  
 ルオキシ（(1-ピロリジニル)カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ  
 等）、アミノスルホニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ- $C_{1-6}$ ア  
 ルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3  
 個）の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基（フェニル等）または  
 (ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を  
 含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）（例えば、  
 チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチ  
 アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジ  
 ニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インド  
 リル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジ  
 ニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等）、(2)  $Ar_2$ とRとが互  
 いに結合して、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合、または

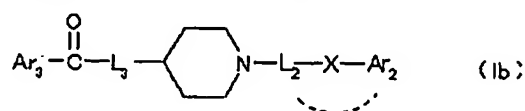
(3)  $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して、式



- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合（ $Ar_2$ はよ

- り好ましくは、それぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基(フェニル等)または(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)(チエニル、インドリル等)等である。)である化合物等が挙げられる。

また、化合物(I)のうち、式



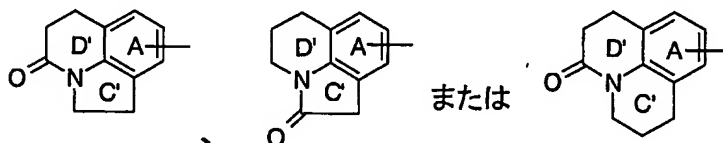
- 10 [式中、 $Ar_3$ はそれぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $L_3$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(1b)と略記することもある)又はその塩は新規化合物である。
- 15  $Ar_3$ で示される「置換基を有していてもよい三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基」の「5または6員芳香環基」が「フェニル基」の場合、該「フェニル基」が縮合する例として挙げた縮合ベンゼン環基と同様のものが挙げられる。
- 20  $Ar_3$ で示される「それぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基」の「置換基」としては、 $Ar$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として挙げた置換基と同様のものが挙げられる。
- 25  $L_3$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」において例示した、「 $C_{1-10}$ アルキレン基」のうち、炭素鎖数2ないし4のも

のが挙げられる。

- $L_3$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基」における「置換基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「置換基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシなどから選ばれる1ないし4個の置換基が挙げられる。

- $L_3$ として好ましくは、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ などの1または2個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基などが挙げられる。

化合物(I b)として、好ましくは、 $Ar_3$ が式



- 〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される基(このうち、A環は無置換で、C'環及びD'環は式中のオキソ基以外に置換基を有さない場合がそれぞれ好ましい)；

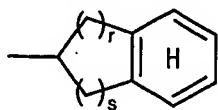
- $L_3$ が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 等の1または2個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基(より好ましくはエチレン基)；

- $L_2$ が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、又は $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ 等のハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基(より好ましくはヒドロキシ、オキソまたはフェニルを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基)；

Xが結合手、酸素原子又はNH(より好ましくは結合手又は酸素原子)；

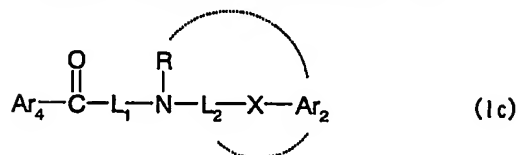
- $Ar_2$ が(1)それぞれ、ハロゲン(フルオロ、クロロ等)、 $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル等)、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル(トリフルオロメチル等)、ヒドロキシ、

- $C_{1-6}$  アルコキシ (メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン  $C_{1-6}$  アルコキシ (トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ等)、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ ( $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$  等)、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ (メチレンジオキシ等)、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基 (アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等)、5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ ((1-ピロリジニル) カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等)、アミノスルホニル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル及びジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個 (好ましくは1ないし3個) の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$  アリール基 (フェニル等) または (ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基 (ベンゼン環が縮合していてもよい) (例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等) (より好ましくは、それぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$  アリール基 (フェニル等) または (ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基 (ベンゼン環が縮合していてもよい) (チエニル、インドリル等) 等である。)、または (2)  $Ar_2$  と  $L_2$  とが互いに結合して、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合である化合物等が挙げられる。

また、化合物 (I) のうち、式



- 5 〔式中、 $\text{Ar}_4$ はアミノスルホニル、モノー又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有し、さらに1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (以下、化合物 (Ic) と略記することもある) 又はその塩は新規化合物である。

- 10  $\text{Ar}_4$ で示される「さらに1ないし4個の置換基を有していてもよいベンゼン環基」の「置換基」としては、 $\text{Ar}$ で示される「縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく」の「置換基」として挙げた置換基と同様のもの (但し、アミノスルホニル、モノー又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノを除く) が挙げられる。

- 15 化合物 (Ic) として、好ましくは、 $\text{Ar}_4$ がアミノスルホニル、モノー又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノおよび $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノから選ばれる1または2個 (より好ましくは1個) の置換基を有し、さらに1または2個 (より好ましくは1個) の $\text{C}_{1-4}$ アルコキシを有していてもよいベンゼン環基 ;

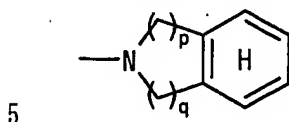
- 20  $\text{L}_1$ が $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CHF}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CHF}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CF}_2(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 等の1または2個のハロゲン原子を有していてもよい $\text{C}_{4-5}$ アルキレン基 (好ましくは無置換 $\text{C}_{4-5}$ アルキレン基) ;

25  $\text{R}$ が (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子 (好ましくはフルオロ等) 及びヒドロキシ

- から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、又は
- (iii)  $C_{7-16}$ アラルキル（ベンジル等）等（より好ましくは水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基）；
- $L_2$ がハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4
- 5 個の置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基（例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ 等）（より好ましくはヒドロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基）；
- 10  $X$ が結合手、酸素原子又はNH（より好ましくは結合手）；
- $Ar_2$ が(1) それぞれ、ハロゲン（フルオロ、クロロ等）、 $C_{1-6}$ アルキル（メチル、エチル等）、ハロゲノ $C_{1-6}$ アルキル（トリフルオロメチル等）、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲノ $C_{1-6}$ アルコキシ（トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモ
- 15 イル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換されていてもよいアミノ（ $NHCHO$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHMe$ 等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）、5ないし7員環状アミノカルボニルオキシ（1-ピロリジニル）カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ等）、アミノスルホニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル及びジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3
- 20 個）の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基（フェニル等）または
- (ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）（例えば、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジ

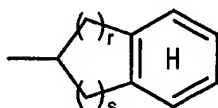


ニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等)、(2)  $Ar_2$ とRとが互いに結合して、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合、または

(3)  $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して、式

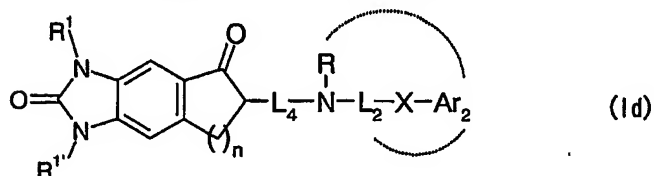


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合 ( $Ar_2$ はより好ましくは、それぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基(フェニル等)または(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)(チエニル、インドリル等)等である。)

15

である化合物等が挙げられる。

また、化合物(I)のうち、式



〔式中、 $n$ は1または2の整数を示し、 $L_4$ は置換基を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物

(以下、化合物(I d)と略記することもある)又はその塩は新規化合物である。

20

$L_4$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサ

一」において例示した、「 $C_{1-10}$ アルキレン基」のうち、炭素鎖数3ないし5のものが挙げられる。

- $L_4$ で示される「置換基を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基」における「置換基」としては、 $L$ で示される「置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサー」における「置換基」と同様のものが挙げられる。好ましくは、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシなどから選ばれる1ないし4個の置換基が挙げられる。

- 化合物(I d)として、好ましくは、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ が水素原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(メチル、エチル、トリフルオロメチル等)；

- $L_4$ が $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)-$ 等の1または2個のハロゲン原子を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基(より好ましくは $C_{3-4}$ アルキレン基)；

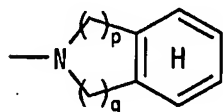
- $R$ が(i)水素原子、(ii)ハロゲン原子(好ましくはフルオロ等)及びヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、又は(iii) $C_{7-16}$ アラルキル(ベンジル等)等(より好ましくは水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基)；

- $L_2$ がハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、フェニル等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基(例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CHFCH_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_2-$ 、 $-CHF(CH_2)_3-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_2-$ 、 $-CF_2(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_3)CHCH_2-$ 、 $-(CH_3)CH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-(Ph)CHCH_2-$ 等)(より好ましくはヒドロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基)；

$X$ が結合手、酸素原子又は $NH$ (より好ましくは結合手)；

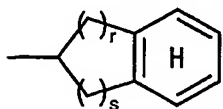
$Ar_2$ が(1)それぞれ、ハロゲン(フルオロ、クロロ等)、 $C_{1-6}$ アルキル(メチル、エチル等)、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル(トリフルオロメチル等)、ヒドロキシ、

- C<sub>1-6</sub>アルコキシ（メトキシ、エトキシ等）、ハロゲンC<sub>1-6</sub>アルコキシ（トリフル  
 オロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、ニトロ、アミノ、シアノ、カルバモ  
 イル、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいカルバモイル又はホルミルで置換さ  
 れていてもよいアミノ（NHCHO、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHMe等）、C  
 5 1-3アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ等）、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されてい  
 もよいアミノカルボニルオキシ基（アミノカルボニルオキシ、メチルアミノカル  
 ボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキ  
 シ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等）、5ないし7員環状アミノ-カルボニ  
 ルオキシ（（1-ピロリジニル）カルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ  
 10 等）、アミノスルホニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル及びジ-C<sub>1-6</sub>ア  
 ルキルアミノスルホニル等から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3  
 個）の置換基を有していてもよい、（i）C<sub>6-10</sub>アリール基（フェニル等）または  
 （ii）窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を  
 含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）（例えば、  
 15 チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチ  
 アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジ  
 ニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インド  
 リル、イソインドリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジ  
 ニル、キナゾリニル、シンノリニル、アクリジニル等）、（2）Ar<sub>2</sub>とRとが互  
 20 いに結合して、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合、または

（3）Ar<sub>2</sub>とL<sub>2</sub>とが互いに結合して、式



- 25 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環を形成する場合（Ar<sub>2</sub>はよ

り好ましくは、それぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホンから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、(i)  $C_{6-10}$ アリール基(フェニル等)または(ii)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)(チエニル、インドリル等)等である。)

である化合物等が挙げられる。

化合物(I)、(I a)、(I b)、(I c)又は(I d)(以下、化合物Bとする。)が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物B

は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などであってもよい。また、化合物 B は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってよい。

化合物 B は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.1 ないし 5 個の水分子を有していてもよい。

さらに、化合物 B は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ など)で標識されていてもよい。

化合物 B が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 B に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 B に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成化合物を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

#### 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-0VM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、

5 エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeXCB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

### 10 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物B

15 が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [ $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、化合物Bがカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール

20 試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物Bのプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物Bに変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解

25 等を起こして化合物Bに変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物Bに変化する化合物をいう。化合物Bのプロドラッグとしては、化合物Bのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物Bのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-

- メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など] ; 化合物Bの水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物Bの水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物Bのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 [例、化合物Bのカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など] などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物Bから製造することができる。
- 15 また、化合物Bのプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物Bに変化するものであってもよい。

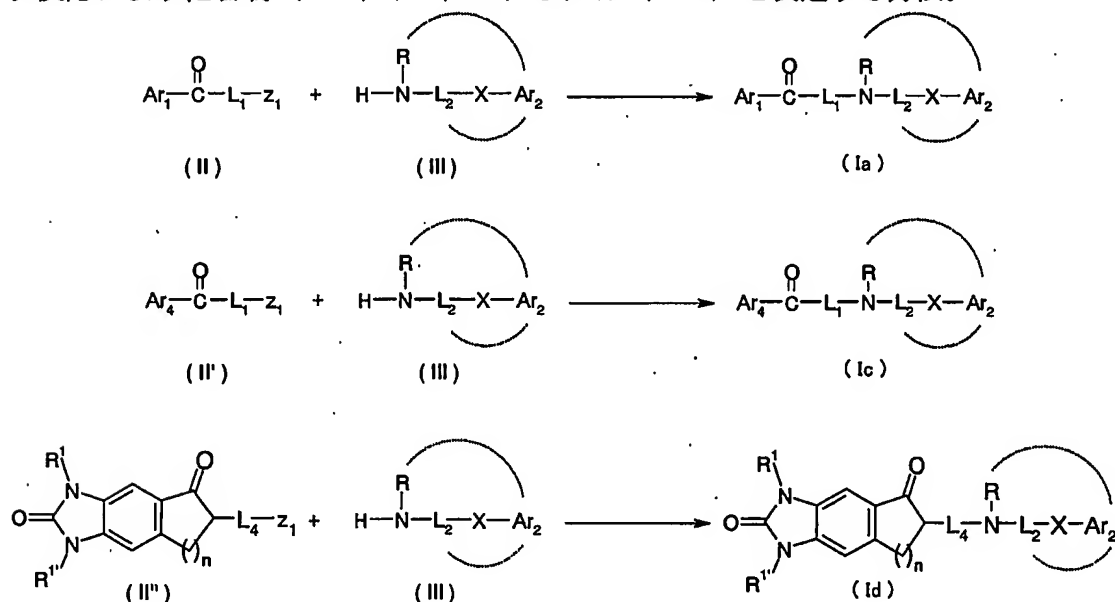
- 次に、化合物(I a)、(I b)、(I c) および(I d) の製造法について述べる。化合物(I) は、以下に示す(I a)、(I b)、(I c) および(I d) の製造法に準じて製造される。

- 化合物(I a)、(I c) および(I d) は、例えば以下の[製造法A]、[製造法B]の方法で、化合物(I b) は、例えば以下の[製造法C]によって製造される。[製造法A] - [製造法C]において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC

FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

- 5 また、以下に記載の製造法において、化合物 (II)、(II')、(II'')、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VI')、(VI'')、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI) はそれぞれ塩を形成していてもよい。「塩」は、例えば前記「化合物Bが塩である場合」の「塩」を適用することができる。

[製造法A] 化合物 (II)、(II') または (II'') と化合物 (III) のカップリング反応により化合物 (Ia)、(Ic) または (Id) を製造する方法。



[式中、Z<sub>1</sub>は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

- 15 Z<sub>1</sub>で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えばクロル、ブロム、ヨード）、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ）、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ（例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ）などが用いられる。特にハロゲン原子（例えば、クロル、プロ



ムなど)、メタンスルホニルオキシ等が好ましい。

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、カルボン酸系溶媒、水等に溶解または懸濁して行うことができる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が用いられる。

また、本カップリング反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。

「塩基」としては例えば、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類;例えばDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミジン類;例えばピリジン、ジメチルアミノピリジン、

イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

「塩基」としては、例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類等が好ましい。

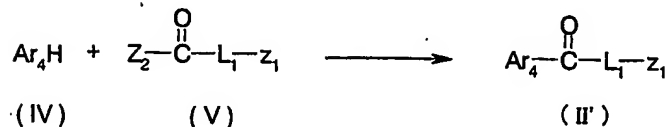
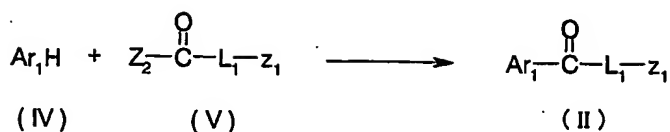
- 5     本カップリング反応の際、化合物(III)の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

- 10    本カップリング反応は、化合物(II)、(II')または(II'')と化合物(III)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

- 化合物(III)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) VCH Publishers Inc., 1989年刊  
15    等に記載の方法、具体的には、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 24, 1106 (1959)、ブリティン オブ ザ ケミカル  
ソサイエティー オブ ジャパン(Bull. Chem. Soc. Jpn.) 63, 1252 (1990)、シンセティック コミュニケーションズ(Synth. Commun.) 14, 1099 (1984)、テ  
トラヘドロン(Tetrahedron) 49, 1807 (1993)、ジャーナル オブ ヘテロサイク  
20    リック ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.) 28, 1587 (1991)、ジャーナル  
オブ ジ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 60, 7086 (1995)等に  
記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物(II)または(II')は、例えば以下に示すようなフリーデルクラフツ反応等の方法で製造することができる。



[式中、Z<sub>2</sub>は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

Z<sub>2</sub>で示される「脱離基」としては、前記Z<sub>1</sub>と同様のものを適用できる。好ましくは、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロムなど）あるいは水酸基である。

- 5      本反応は、好ましくは酸触媒を添加して反応を行うことができるが、酸触媒を添加せずに反応を行うこともできる。反応に用いられる酸触媒としては、例えば硫酸、無水リン酸、ポリリン酸等の鉱酸、塩化アルミニウム、四塩化スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、トリエチルアルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化亜鉛等のルイス酸等を用いることができる。好ましくは、ポリリン酸、塩化アルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化亜鉛等が挙げられる。酸触媒は、任意の当量を用いることができるが、通常、化合物（IV）あるいは化合物（V）に対して0.1当量ないし10当量である。また、場合によっては酸触媒を溶媒として用いることもできる。
- 10

- 本反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロ化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、カルボン酸系溶媒等に溶解または懸濁して行うことができる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは、例えば無溶媒、あるいはジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロメタン等のニトロ化炭化水素系溶媒、ニトロベンゼン等の芳香族系溶媒、二硫化炭素等が用いられる。
- 15
- 20

本反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、通常、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし3日である。

本反応は、化合物（IV）と化合物（V）を任意の比率で行うことができ、さ

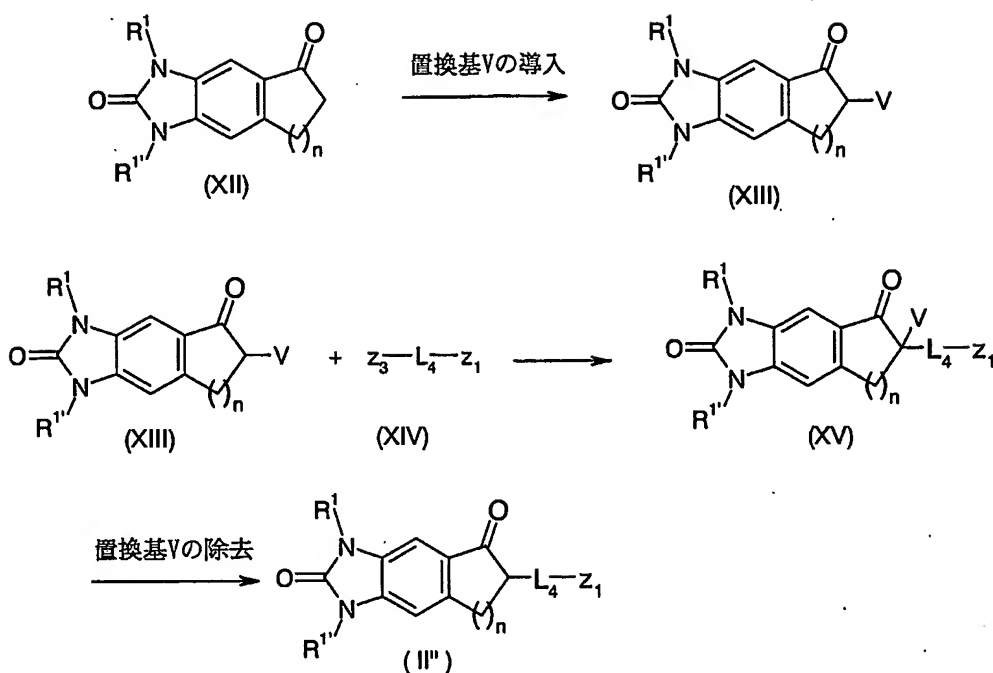
らにどちらかを溶媒として用いることもできる。

化合物 (I V) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えばシンセシス (Synthesis) 10, 862 (1984)、ジャーナル オブ  
ザ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.) 1518 (1964)、シンセシス  
5 (Synthesis) 851 (1984)、特開平 9-124605 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物 (V) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えばオーガニック シンセシス (Org. Syn.) Coll. Vol.1, 12  
(1941)、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta) 42, 1653 (1959) 等  
10 に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

化合物 (II) または (II') は、上述したフリーデル-クラフツ反応以外の方法でも製造できる。「フリーデル-クラフツ反応以外の方法」としては、例えばテ  
トラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 27, 929 (1986)、ジャーナル オ  
ブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 70,  
15 426 (1948)、シンレット (Synlett) 3, 225 (1996) 等に記載されたアリールマグ  
ネシウム試薬を用いる方法、テトラヘドロン (Tetrahedron) 46, 6061 (1990) 等に  
記載の有機亜鉛試薬を用いる方法等、有機金属試薬を用いる方法等が挙げられる。  
また、例えば特開平 3-95143 等に記載の活性メチレン誘導体からの合成法等を用  
いて製造することもできる。

20 化合物 (I I'') は、例えば以下に示すように化合物 (X I I) に置換基 V を  
導入して化合物 (X I I I) とした後、化合物 (X I I I) と化合物 (X I V)  
とのカップリングを行い、さらに置換基 V を除去する方法等で製造することがで  
きる。



[式中、置換基Vは電子吸引基を、 $Z_3$ は脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

置換基Vで示される「電子吸引基」としては、例えば $C_{1-8}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基など）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル基など）、カルボキシル基、シアノ基等が用いられる。好ましくは $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基など）である。

$Z_3$ で示される「脱離基」としては、前記 $Z_1$ と同様のものを適用できる。好ましくは、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロムなど）、p-トルエンスルホニルオキシ基あるいはメタンスルホニルオキシ基である。

「置換基Vの導入」反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。

「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものをを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

本「置換基Vの導入」反応における置換基Vの前駆体としては、例えば炭酸エ

ステル（炭酸ジメチル等）、ハロ炭酸エステル（クロロ炭酸メチル等）あるいは二酸化炭素等が用いられる。

また、本「置換基Vの導入」反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができるが、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が好ましい。

本「置換基Vの導入」反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

化合物(X I I I)と化合物(X I V)とのカップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本「化合物(X I I I)と化合物(X I V)とのカップリング」反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができるが、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が好ましい。

本「化合物(X I I I)と化合物(X I V)とのカップリング」反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

「置換基Vの除去」反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはジグライム等のエーテル系溶媒、キシレン等の芳香族系溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、水等が好ましい。

また、本「置換基Vの除去」反応は適当な酸や塩を添加して行ってもよい。また、該酸を溶媒として用いることもできる。「酸」は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸やp-トルエンスルホン酸等が好ましい。「塩」は、例えば塩化ナトリウム等



「化合物(XVI)と化合物(XVII)のフリーデルクラフツ反応」は、前記「化合物(IV)と(X)のフリーデルクラフツ反応」に準じた方法で行うことができる。化合物(XVII)から化合物(XIX)への「還元」反応は、例えばパラジウム触媒を用いた接触還元、例えばオーガニック リアクションズ (Org. React.) 22, 401 (1975)に記載のクレメンゼン還元、例えばオーガニック リアクションズ (Org. React.) 4, 378 (1948)に記載のヴォルフェキシュナー還元等を用いることができる。

化合物(XIX)から化合物(XX)への「ハロゲン化」反応は、例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド、塩素等ハロゲン化に用いられる試薬を用いて行われる。また、該ハロゲン化試薬を溶媒として用いても良い。

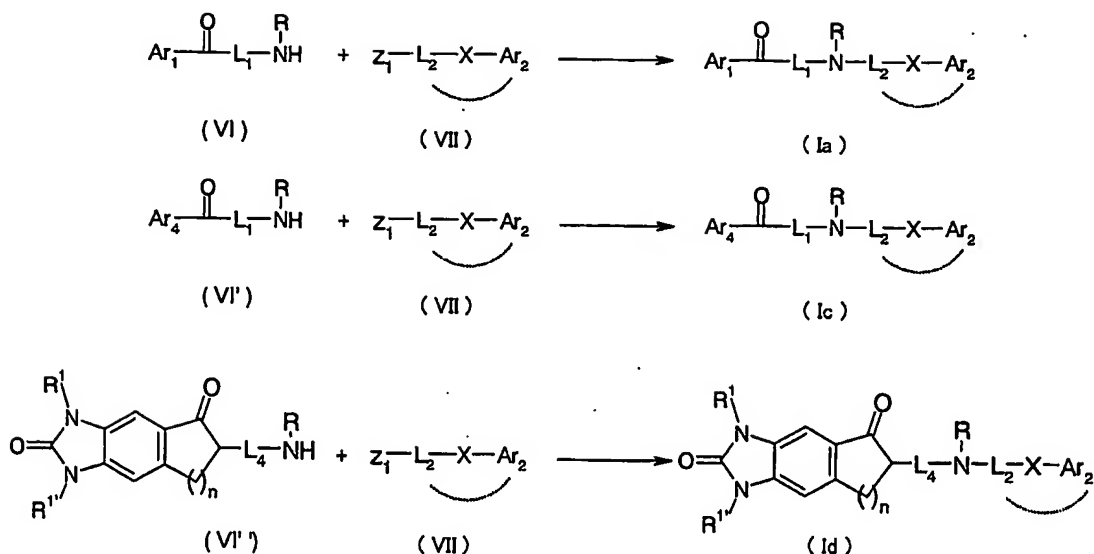
化合物(XIX)から化合物(XII)への「分子内フリーデルクラフツ反応」は、前記「化合物(IV)と(X)のフリーデルクラフツ反応」に準じた方法で行うことができるが、ルイス酸としてポリリン酸が好ましい。

化合物(XX)から化合物(XII)への「分子内フリーデルクラフツ反応」は、前記「化合物(IV)と(X)のフリーデルクラフツ反応」に準じた方法で行うことができる。

化合物(XVI)と化合物(XXI)との「タンデム型分子内フリーデルクラフツ反応」による化合物(XII)の製造は、前記「化合物(IV)と(X)のフリーデルクラフツ反応」に準じた方法で行うことができる。

20    [製造法B] 化合物(VI)または(VI')と化合物(VII)のカップリング反応により化合物(Ia)、(Ic)または(Id)を製造する方法。





[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。

- 「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、  
 5 例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本カップリング反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」と同様なものを用いることができる。

- 10 本カップリング反応の際、化合物(VI)または(VI')の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

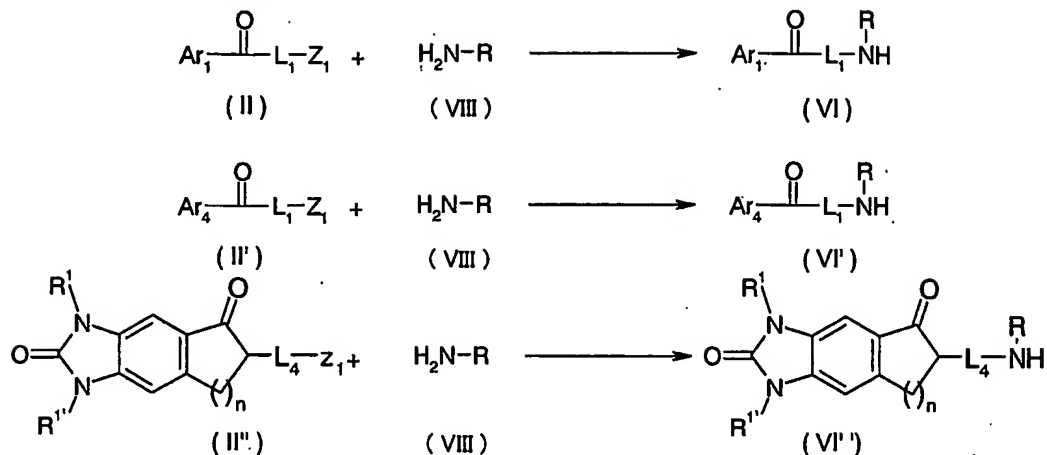
本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

- 15 本カップリング反応は、化合物(VI)または(VI')と化合物(VII)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

化合物(VII)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

- 化合物(VI)、(VI')または(VI'')は、例えば以下に示すように前記  
 20 化合物(II)または(II')と化合物(VIII)とのカップリング反応によって製

造することができる。



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本カップリング反応は、無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。

- 5 「溶媒」は前記製造法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あるいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好ましい。

また、本カップリング反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」

- 10 と同様なものを用いることができる。

本カップリング反応の際、化合物(VIII)の水素原子をあらかじめ金属原子、例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。

本カップリング反応は、-100℃ないし300℃で行うことができるが、0℃ないし150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

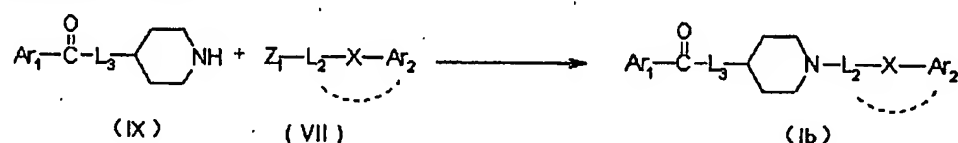
- 15 本カップリング反応は、化合物(II)または(II')と化合物(VIII)を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

化合物(VIII)は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformation) VCH Publishers Inc., 1989

- 20 年刊等に記載の方法、具体的にはオーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 14, 52 (1965)、シンセシス(Synthesis) 30 (1972) 等に記載の還元のアミノ化反応、

オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 6, 469 (1951)、ケミカル アンド  
 ファーマシューティカル プレティン (Chem. Pharm. Bull.) 32, 873(1984) 等  
 に記載のニトリルの還元反応、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー  
 (J. Med. Chem.) 12, 658 (1969)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカ  
 5 ル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 73, 5865 (1951) 等に記載のアジド  
 の還元反応、オーガニック シンセシス(Org. Syn.) Coll. Vol. 2, 83 (1943)、  
 ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem.  
 Soc.) 72, 2786 (1950) 等に記載のGabriel合成法等によって製造すること  
 ができる。

- 10 [製造法C] 化合物 (IX) と化合物 (VII) のカップリング反応により (I  
 b) を製造する方法。



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

- 本カップリング反応は前記製造法Aに準じて行うことができる。具体的には、  
 15 本反応は無溶媒あるいは適当な溶媒中で行うことができる。「溶媒」は前記製造  
 法Aで述べた「溶媒」と同様なものを用いることができるが、例えば無溶媒、あ  
 るいはエタノール等のアルコール系溶媒、トルエン等の芳香族系溶媒、アセトニ  
 トリル等のニトリル系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が好まし  
 い。

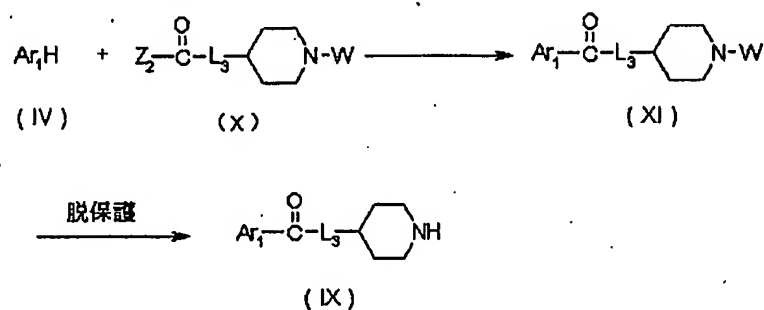
- 20 また、本カップリング反応は適当な塩基を添加して行ってもよい。また、該塩  
 基を溶媒として用いることもできる。「塩基」は前記製造法Aで述べた「塩基」  
 と同様なものを用いることができるが、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイ  
 ソプロピルエチルアミン等が好ましい。

- 本カップリング反応の際、化合物 (IX) の水素原子をあらかじめ金属原子、  
 25 例えばリチウム、ナトリウム等のアルカリ金属等で置換しておいてもよい。  
 本カップリング反応は、-100℃ないし 300℃で行うことができるが、0℃ないし

150℃が好ましい。反応時間は、例えば1分ないし1日である。

本カップリング反応は、化合物（IX）と化合物（VII）を任意の比率で行うことができ、さらにどちらかを溶媒として用いることもできる。

化合物（IX）は、例えば以下に示すように、化合物（IV）と（X）のフリーデル-クラフツ反応により得られた化合物（XI）を、次いで脱保護反応に付  
5 ず等の方法で製造することができる。



[式中、Wはアミンの保護基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

アミンの保護基Wは、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック  
10 ク シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition,  
Wiley-Interscience (1999) に記載の保護基等を用いることができる。具体的  
には、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル  
(例えば、アセチル、エチルカルボニル、トリフルオロアセチル、クロロアセチ  
ルなど)、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカル  
15 ボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキ  
シカルボニル（例えば、フェノキシカルボニルなど）、C<sub>7-15</sub>アラルキルオキシ  
カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボ  
ニルなど）などのアシル基、あるいはトリチル、フタロイルなどの炭化水素基など  
が挙げられ、中でもアセチル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボ  
20 ニル等が好ましい。

Z<sub>2</sub>は、好ましくは、ハロゲン原子（例えば、クロル、ブロムなど）あるいは  
水酸基等である。

化合物（IV）と（X）のフリーデル-クラフツ反応は、好ましくは酸触媒を

添加して行うことができるが、酸触媒を添加せずに反応を行うこともできる。反応に用いられる酸触媒としては、前記化合物 (II) の製造に用いた酸触媒と同様のものが用いられるが、好ましくは、ポリリン酸、塩化アルミニウム、ジエチルアルミニウムクロリド、塩化亜鉛等が挙げられる。酸触媒は、任意の当量を用いることができるが、通常、化合物 (I V) あるいは化合物 (X) に対して 0.1 当量ないし 10 当量である。また、場合によっては酸触媒を溶媒として用いることもできる。

溶媒は、前記化合物 (II) の製造で用いた溶媒と同様のものを適用できるが、好ましくは、例えば無溶媒、あるいはジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ニトロメタン等のニトロ化炭化水素系溶媒、ニトロベンゼン等の芳香族系溶媒、二硫化炭素等が挙げられる。

本反応は、 $-100^{\circ}\text{C}$  ないし  $300^{\circ}\text{C}$  で行うことができるが、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$  が好ましい。反応時間は、例えば 1 分ないし 3 日である。

化合物 (X I) の脱保護は、例えば前記プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸処理、アルカリ加水分解、接触還元反応等によって実施される。

化合物 (X) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、特開平 5-140149、ケミカル ファルマシューティカル プリティン (Chem. Pharm. Bull.), 34, 3747 (1986)、ケミカル ファルマシューティカル プリティン (Chem. Pharm. Bull.), 41, 529 (1993)、EP-A-0,378,207 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

上記 [製造法 A] - [製造法 C] で製造した化合物 (I a) ~ (I d) が 1 級および 2 級アミンの場合、必要に応じて他の誘導体に導いた後、単離精製することもできる。「他の誘導体」として好ましくは、該 1 級および 2 級アミンに一般的なアミン保護基で保護した化合物等が挙げられる。「一般的なアミン保護基」

- は、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の保護基等を挙げることができる。具体的には、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル (例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル (例えば、フェノキシカルボニルなど)、 $C_{7-15}$  アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニルなど) などのアシル基、あるいはトリチル、フタロイルなどの炭化水素基などがあり、好ましくは、アセチル基、ベンゾイル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等が用いられる。精製した「他の誘導体」はそれぞれに適した脱保護反応によって元の 1 級および 2 級アミンあるいはその塩に導くことができる。「脱保護反応」は、例えば前記プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), Third Edition, Wiley-Interscience (1999) に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸処理、アルカリ加水分解、接触還元反応等によって実施される。

「1 級および 2 級アミンあるいはその塩」の「塩」は、例えば前記「化合物 B が塩である場合」の「塩」を適用することができる。

- また、化合物 (I a) ~ (I d) は、前述した以外の製造法によっても製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 2897 (1971)、シンセシス (Synthesis) 135 (1975)、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 5595 (1990) 等に記載の還元的アミノ化反応、シンセティック コミュニケーションズ (Synth. Commun.) 177 (1973)、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 4661 (1990) 等に記載のエポキシドに対するアミンの付加反応、オーガニック リアクションズ (Org. Rxns.) 79 (1949)、オーガニック シンセシス (Org. Syn.) Coll. Vol. 1, 196 (1941) 等に記載の共役 2 重結合に対するアミンのマイケル付加反

応、シンセシス(Synthesis) 752(1978)、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 303 (1942)等に記載のアミドの還元反応、オーガニック リアクションズ(Org. Rxs.) 469 (1941)、アンゲバンテ ヘミー(Angew. Chem.) 265 (1956)等に記載のマンニッヒ反応等によっても製造することができる。

- 5 本発明で用いられる化合物Aおよび化合物Bは、毒性も少なく、優れた尿流率および排尿効率の改善作用を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えないことから、ヒト等の哺乳動物の排尿障害の予防・治療剤として使用することができる。例えば、以下の1) から7) 等に起因する排尿障害、特に排尿困難の予防・治療剤として使用することができる。1) 前立腺肥大症、2) 膀胱頸部閉鎖症、3) 神経因性膀胱、4) 糖尿病、5) 手術、6) 低緊張性膀胱、および7) シェーグレン症候群(ドライアイ、ドライマウス、口腔乾燥等)。
- 10

より具体的には、前立腺肥大症による低緊張膀胱、糖尿病による低緊張膀胱、糖尿病性神経障害による低緊張膀胱、特発性低緊張膀胱(加齢によるものを含む)、多発性硬化症による低緊張膀胱、パーキンソン病による低緊張膀胱、脊髄損傷による低緊張膀胱、手術後の低緊張膀胱、脳梗塞による低緊張膀胱、糖尿病による神経因性膀胱、糖尿病性神経障害による神経因性膀胱、多発性硬化症による神経因性膀胱、パーキンソン病による神経因性膀胱、脊髄損傷による神経因性膀胱、脳梗塞による神経因性膀胱などによる排尿困難の予防・治療剤として用いることができる。

15

- 20 さらに、化合物Aおよび化合物Bは、過活動膀胱による切迫尿意、頻尿、過活動膀胱を伴った低緊張性膀胱、尿失禁等の蓄尿障害の予防・治療剤としても用いることができる。

また、化合物Aおよび化合物Bは緑内障の予防・治療薬としても用いることができる。

- 25 本発明は、 $\alpha$ アゴニストを負荷した動物モデルを用いることを特徴とするプレッシャー フロー スタディによる排尿障害予防治療作用を有する化合物またはその塩のスクリーニング方法も提供する。

本発明のスクリーニング方法は、 $\alpha$ アゴニストを負荷した動物モデルに被験物

質を投与した場合と投与しない場合において、その被験物質の当該動物モデルの膀胱の排尿機能（最大尿流率、膀胱内圧、排尿効率等）への影響を、プレッシャー フロー スタディーによって測定することにより実施することができる。

5 本発明のスクリーニング方法で用いる「動物モデル」としては、ウサギ、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、スナネズミ、イヌ、サルなどの非ヒト哺乳動物が挙げられ、とりわけモルモット（Hartley 系雄モルモットなど）が好ましい。

10 本発明で用いる動物モデルの週齢、体重、分娩の有無等については、目的とするスクリーニングに適用可能である限り、特に制限はないが、これらの条件を適宜変更させてもよい。

$\alpha$  アゴニスト（好ましくはフェニレフリン）を負荷した動物モデルは、既知の方法、例えば、上記の非特許文献 3～5 に記載の方法に従って作製することができる。

15 被験物質としては、公知の合成化合物、ペプチド、蛋白質などの他に、例えば温血哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ブタ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）の組織抽出物、細胞培養上清などが用いられる。

本発明のスクリーニング方法における排尿機能（最大尿流率、膀胱内圧、排尿効率等）の測定は、既知の方法、例えば、非特許文献 6～9 に記載の方法に従って行うことができる。

20 本発明におけるスクリーニング方法は、排尿障害、特に前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防・治療作用を有する化合物、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha 1$  拮抗作用とを併有する化合物のスクリーニングに有用かつ効率的に適用することが可能である。

25 例えば、約 0.001～約 1000 mg/kg（好ましくは、約 0.01～約 100 mg/kg）の被験物質を、本発明のスクリーニング方法において  $\alpha$  アゴニストを負荷した動物モデルに投与し、尿流率、膀胱内圧、排尿効率等に対する効果を指標に、その被験物質の治療効果を調べることにより排尿障害予防・治療剤の評価を行うことができる。



また、本発明で用いる動物モデルは、正常な動物（病態を示さない動物）を用いてもよいが、例えば、排尿障害、前立腺肥大症、低緊張性膀胱、過活動膀胱、頻尿、尿失禁、糖尿病性神経症、高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症、動脈硬化症、胃潰瘍、喘息、慢性閉鎖性呼吸器疾患、子宮がん、脳血管障害、脳損傷、脊髄損傷などの病態を示す動物（例えば、肥満ラット（Wistar Fatty ラット）など）を用いて、前記した膀胱の排尿機能を測定してもよい。このような病態を示す動物に前記した膀胱の排尿機能を測定する場合、かかる合併症の予防・治療用医薬物質のスクリーニングに有効に適用することも可能であるが、例えば、前記病態（例、胃潰瘍などの消化器系疾患など）のみに有効であり、排尿機能には影響を及ぼさない医薬物質をスクリーニングすることにも適用でき、あるいは、排尿機能に影響を与えない被験物質を選定すべき医薬物質から除外することを目的とするスクリーニングにも適用できる。

このスクリーニング方法を用いることにより、被験物質を投与しない場合に比べて、投与した場合の尿流率が約20%以上改善され、排尿効率が約10%以上改善した場合、当該被験物質は排尿機能の改善効果を有する化合物またはその塩（以下、化合物Cとする。）と判断できる。

化合物A、BまたはCは、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物そのまま、あるいは薬理学的に許容される担体を、製剤化工程において、適宜、適量混合することにより医薬、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、座剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の医薬、排尿障害予防治療剤の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用される各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

- 5 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- 10

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。

- 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
- 15

- 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。
- 20

- 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。
- 25

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

- 5     本発明の医薬、排尿障害予防治療剤で用いられる化合物A、BまたはCの含有量は、剤全体の約0.1～約100重量%である。

本発明の医薬、排尿障害予防治療剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等により異なるが、例えば、排尿困難治療剤として、成人（体重約60kg）に対して、経口剤として、1回当たり有効成分として約0.005～1000mg、  
10   好ましくは約0.05～500mg、さらに好ましくは約0.5～200mgであり、1日1回の投与でもよいし、数回に分けて投与することもできる。

化合物A、BまたはCと、排尿障害（例えば、排尿困難等）を引き起こす疾患を治療する薬剤もしくは他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害（例えば、排尿困難等）を惹起する薬剤とを組み合わせ用いることができる。

- 15   「排尿障害を引き起こす疾患を治療する薬剤」としては、前立腺肥大症の治療薬、前立腺癌の治療薬、慢性膀胱炎の治療薬、便秘の治療薬、大腸癌の治療薬、子宮癌の治療薬、糖尿病の治療薬、脳血管障害の治療薬、脊髄損傷の治療薬、脊髄腫瘍の治療薬、多発性硬化症の治療薬、アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬、パーキンソン病の治療薬、進行性核上性麻痺の治療薬、ギラン・バレー症候群  
20   の治療薬、急性汎自律神経異常症の治療薬、オリブ橋小脳萎縮症の治療薬、頸椎症の治療薬などが挙げられる。

前立腺肥大症の治療薬としては、例えば、Allylestrenol、Chlormadinone acetate、Gestonorone caproate、Norgestrol、Mestranol、Finasteride、PA-109、THE-320などが挙げられる。また、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療薬  
25   として、YM-31758、YM-32906、KF-20405、MK-0434、フィナステリド、CS-891などの $\alpha$ -リダクターゼ阻害薬などが挙げられる。

前立腺癌の治療薬としては、例えば、Ifosfamide、Estramustine phosphate sodium、Cyproterone、Chlormadinoneacetate、Flutamide、Cisplatin、

Lonidamine、Peplomycin、Leuprorelin、Finasteride、Triptorelin-DDS、  
Buserelin、Goserelin-DDS、Fenretinide、Bicalutamide、Vinorelbine、  
Nilutamide、Leuprolide-DDS、Deslorelin、Cetrorelix、Ranpirnase、  
Leuprorelin-DDS、Satraplatin、Prinomastat、Exisulind、Buserelin-DDS、

5 Abarelix-DDS などが挙げられる。

慢性膀胱炎の治療薬としては、例えば、Flavoxate hydrochloride などが挙げられる。

便秘の治療薬としては、例えば、Sennoside A・B、Phenovalin などが上げられる。

10 大腸癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Tegafur、Krestin などが挙げられる。

子宮癌の治療薬としては、例えば、Chromomycin A3、Fluorouracil、Bleomycin hydrochloride、Medroxyprogesteroneacetate などが挙げられる。

糖尿病の治療薬としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ピグアナイド剤、インスリン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-  
15 440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、CS-011 などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、  
25 グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレパグリニド、ナテグリニド、KAD-1229、JTT-608 などが挙げられる。

ピグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

10  $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、SR-58611-A、CP-114271、L-755507などが挙げられる。

上記以外にも、糖尿病治療薬としては、例えばエルゴセット、プラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955 などが挙げられる。

15 などが挙げられる。

脳血管障害の治療薬としては、例えば、Nicaraven、Bencyclane fumarate、Eurnamonine、Flunarizine、Nilvadipine、Ibutilast、Argatroban、Nizofenone、Naftidrofuryl、Nicergoline、Nimodipine、Papaveroline、Alteplase、Viquidilhydrochloride、Moxisylyte、Pentoxifylline、Dihydroergotoxine  
20 mesylate、Lemildipine、Cyclandelate、Xanthinolnicotinate、Febarbamate、Cinnarizine、Memantine、Ifenprodil、Meclofenoxatehydrochloride、Ebselen、Clopidogrel、Nebracetam、Edaravone、Clinprost-DDS、Vatanidipine、Ancrod、Dipyridamole などが挙げられる。

脊髄損傷の治療薬としては、例えば、Methylprednisolone、Dural graft  
25 matrix などが挙げられる。

脊髄腫瘍の治療薬としては、例えば、Nimustine hydrochloride などが挙げられる。

多発性硬化症の治療薬としては、例えば、Interferon- $\beta$ -1b などが挙げられる。

- アルツハイマー病を含む痴呆症の治療薬としては、例えば、Aniracetam、Arginine pyroglutamate、Nefiracetam、Nimodipine、Piracetam、Propenthylline、Vinpocetine、Indeloxazine、VitaminE、Cinepazide、Memantine、Lisuride hydrogen malate、Pramiracetam、Zuclopenthixol、
- 5 Protirelin、EGB-761、Acetyl-L-carnitine、Phosphatidylserine、Nebracetam、Taltireline、Cholinealphoscerate、Ipidacrine、Talsaclidine、Cerebrolysin、Rofecoxib、ST-618、T-588、Tacrine、Physostigmine-DDS、HuperzineA、Donepezil、Rivastigmine、Metrifonate、TAK-147 などが挙げられる。

- パーキンソン病の治療薬としては、例えば、Talipexole、Amantadine、
- 10 Pergolide、Bromocriptine、Selegiline、Mazaticolhydrochloride、Memantine、Lisuride hydrogen malate、Trihexyphenidyl、Piroheptinhydrochloride、Terguride、Ropinirole、Ganglioside-GM1、Droxidopa、Riluzole、Gabergoline、Entacapone、Rasagiline、Pramipexole、L-dopa-methylester、Tolcapone、Remacemide、Dihydroergocryptine、Carbidopa、Selegiline-DDS、Apomorphine、
- 15 Apomorphine-DDS、Etilevodopa、Levodopa などが挙げられる。

進行性核上性麻痺の治療薬としては、例えば、L-ドーパ (L-dopa)、カルビドパ (carbidopa)、プロモクリプチン (bromocriptine)、ペルゴリド (pergolide)、リスリド (lisuride)、アミトリプチリン (amitriptyline) などが挙げられる。

- 20 ギラン・バレー症候群の治療薬としては、例えば、ステロイド剤やプロチレリン (protireline) などの TRH 製剤などが挙げられる。

急性汎自律神経異常症の治療薬としては、例えば、ステロイド剤、ドロキシドパ (L-threo-DOPS)、ジヒドロエルゴタミン (dihydroergotamine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。

- 25 オリーブ橋小脳萎縮症の治療薬としては、例えば、TRH 製剤、ステロイド剤あるいはミドドリン (midodrine)、アメジニウム (amezinium) などが挙げられる。

頸椎症の治療薬としては、例えば、消炎鎮静薬などが挙げられる。

「他の疾患治療のために投与されるがそれ自体が排尿障害を惹起する薬剤」と

- しては、例えば、鎮痛薬（モルヒネ、塩酸トラマドールなど）、中枢性骨格筋弛緩薬（バクロフェンなど）、ブチロフェノン系抗精神病薬（ハロペリドールなど）、頻尿・尿失禁治療薬（塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、YM-905/YM-537、テミペリン(NS-21)、KRP-197、トロスピウムなどのムスカリン拮抗薬；塩酸フラボキサートなどの平滑筋弛緩薬；NC-1800 などの筋弛緩薬；クレンブトールなどの Beta2 アゴニスト；ZD-0947、NS-8、KW-7158、WAY-151616 などのカリウムチャンネル開口薬；ONO-8711 などの PGE2 アンタゴニスト；レジニフェラトキシン、カプサイシンなどのバニロイド受容体アゴニスト；TAK-637、SR-48968(saregutant)、SB-223412 (talnerant) などの
- 10 タキキニン拮抗薬；デルタオピオイドアゴニストなど）、鎮痙薬（臭化ブチルスコポラミン、臭化ブトロピウム、臭化チキジウム、臭化チメピジウム、臭化プロバンテリンなど）、消化管潰瘍治療薬（コランチル、メサフィリン、シメチジンなど）、パーキンソン病治療薬（塩酸トリヘキシフェニジル、ピペリデン、塩酸マザチコール、レボドパなど）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなど）、三環系抗うつ薬
- 15 （塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミプラミン、アモキサピン、塩酸デシプラミンなど）、フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、プロペリシアジン、レボメプロマジン、チオリダジンなど）、ベンゾジアゼピン系精神安定薬・睡眠鎮静薬（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロチアゼパム、エスタゾラムなど）、抗不整脈薬（ジソピラミドなど）、血管拡張薬（塩酸ヒドララジンなど）、脳末梢循環改善薬（ペントキシフィリンなど）、気管支拡張薬（テオフィリン、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリンなど）、 $\beta$ -アドレナリン遮断薬（塩酸プロプラノロールなど）、感冒薬（ダンリッチなど）、末梢性骨格筋弛緩薬（ダントロレンナトリウムなど）、抗結核薬（イソニアジド
- 20 など）などが挙げられる。

化合物A、BまたはCと前記した併用薬物を組み合わせて用いる場合には、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選

択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

- 5 典型的には、化合物A、BまたはCと、各種疾患治療薬から選ばれる少なくとも一種の化合物またはその塩との組み合わせに関する個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約1/50以上最大推奨レベル以下の範囲である。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明は、さらに以下の実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示す。「%」は特記し

- 15 ない限り重量パーセントを意味する。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

- 20 q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

- 25 CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

<sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体をCDCl<sub>3</sub>中で、塩酸塩をDMSO-d<sub>6</sub>中で測定した。)



IR : 赤外吸収スペクトル

MS : 質量スペクトル (通常電子衝撃イオン化法を用いて測定した。)

本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸

cDNA : 相補的デオキシリボ核酸

10 A : アデニン

T : チミン

G : グアニン

C : シトシン

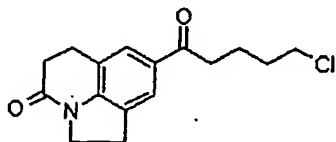
ATP : アデノシン三リン酸

15 EDTA : エチレンジアミン四酢酸

### 実施例

#### 参考例 1

8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン



1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(30.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(26.8ml) の 1,2-ジクロロエタン(70ml)溶液に、水冷下、塩化アルミニウム(55g, 410mmol) を少量ずつ加えた。室温で30分攪拌後、反応溶液を氷(500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノールー

エチルエーテルから結晶化することにより淡黄色固形物(36.5g)を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルから再結晶により、表題化合物を融点 110-111℃の無色結晶(32.4g)として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.00 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.8Hz),  
 5 2.85-3.15 (4H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

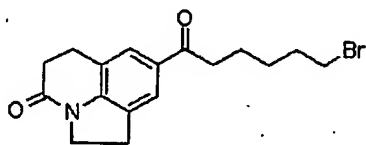
元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub> として

計算値: C, 65.86; H, 6.22; N, 4.80.

実験値: C, 66.29; H, 6.28; N, 4.82.

#### 10 参考例 2

8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン

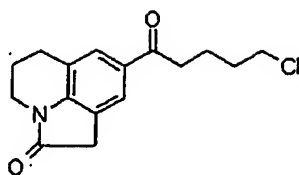


- 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(3.00g) および 6-  
 15 ブロモヘキサノイルクロリド(2.91ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行う  
 ことにより、表題化合物(3.94g)を融点 97-98℃の白色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (2H, m), 1.65-2.00 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.43 (2H, t, J = 7.0Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.68 (1H, s),  
 20 7.72 (1H, s).

#### 参考例 3

8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン



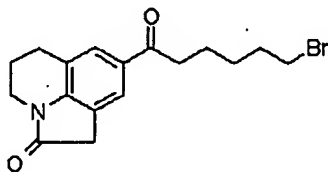
5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(3.46g) および 5-クロロパレリルクロリド(3.4g) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.78g)を融点 89-90℃の淡黄色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.94 (4H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.60 (2H, d,  $J = 4\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1667, 1605, 1501, 1345, 1289, 1152.

#### 参考例 4

- 10 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン



5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 6-ブロモヘキサノイルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物

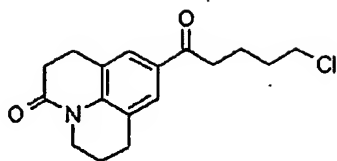
- 15 (5.13g)を融点 86-87℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.57 (2H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, s), 3.74 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1711, 1674, 1602, 1496, 1350, 1276, 1162.

- 20 参考例 5

9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン



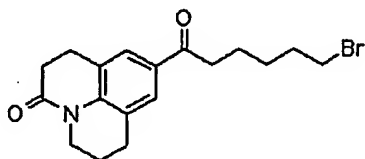
2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび5-クロロ  
バレリルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化  
合物(3.53g)を融点 83-84℃の無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-2.00 (6H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85  
(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-2.98 (4H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  
 $J = 6\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 1675, 1602, 1365, 1301, 1156.

#### 参考例 6

- 10 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノ  
リン-5-オン



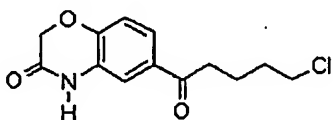
2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび6-ブロモ  
ヘキサノイルクロリドを用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題

- 15 化合物(3.90g)を融点 52-53℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.57 (2H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 1.89-2.00  
(4H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-2.97 (4H, m),  
3.43 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ). IR  
(KBr)  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 1667, 1600, 1358, 1337, 1158.

- 20 参考例 7

6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン



2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(10.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(12.5g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(12.0g)を無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.92 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.71 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.52 (1H, d, J = 0.9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.2Hz), 8.52 (1H, s).

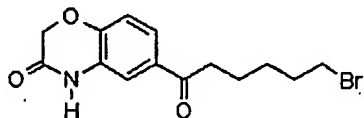
元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> として

計算値 : C, 58.32; H, 5.27; N, 5.23.

実験値 : C, 58.06; H, 5.55; N, 4.96.

#### 10 参考例 8

6-(6-ブロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン



2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(15.0g) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド(25.8g)を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

- 15 (14.8g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.58 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 4.8Hz), 3.44 (2H, t, J = 4.5Hz), 4.71 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.6, 1.2Hz), 9.02 (1H, s).

- 20 元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub> として

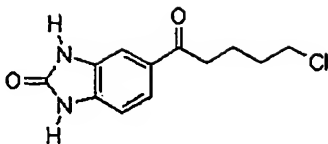
計算値 : C, 51.55; H, 4.94; N, 4.29.

実験値 : C, 52.14; H, 4.87; N, 4.32.

MS m/z: 327 [M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 9

- 25 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン



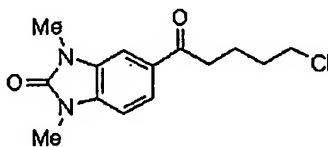
1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(4.00g) および 5-クロロバレリルクロリド(9.24g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(4.36g)を無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.76 (4H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.65-3.69 (2H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4\text{Hz}$ ), 10.88 (1H, s), 11.04 (1H, s).

MS  $m/z$ : 253  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 参考例 10

- 10 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

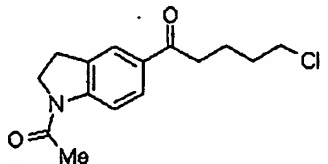


- 1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(3.00g) および 5-クロロバレリルクロリド(5.74g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(3.67g)を無色結晶として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.74-1.80 (4H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.38 (6H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 3.68-3.72 (2H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$ ).

#### 参考例 11

- 20 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン



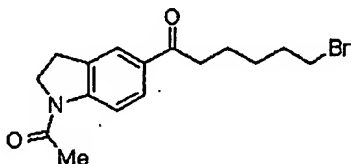
1-アセチルインドリン(1.60g) および 5-クロロバレリルクロリド(1.70g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.26g)を融点 90-91℃ の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.88 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.97 (2H, t, J = 7Hz), 3.24 (2H, t, J = 8Hz), 3.58 (2H, t, J = 6Hz), 4.12 (2H, t, J = 8Hz), 7.82 (2H, br. d, J = 10Hz), 8.23 (1H, d, J = 8Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1666, 1603, 1488, 1442, 1398, 1336, 1235.

#### 参考例 1 2

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-ブロモ-1-ヘキサノン



10

1-アセチルインドリンおよび 6-ブロモヘキサノイルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.27g) を融点 110-111℃ の無色結晶として得た。

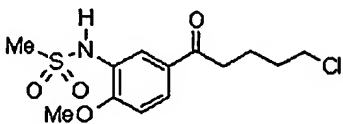
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.57 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.23 (2H, t, J = 8Hz), 3.42 (2H, t, J = 6Hz), 4.12 (2H, t, J = 8Hz), 7.82 (2H, br. d, J = 10Hz), 8.23 (1H, d, J = 8Hz).

15

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1665, 1600, 1487, 1440, 1390, 1322, 1257.

#### 参考例 1 3

20 N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド

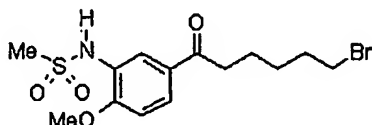


N-(2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド(10.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(7.06ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(9.15g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80–1.95 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.00 (3H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 14

#### 5 N-[5-(6-ブロモヘキサノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド

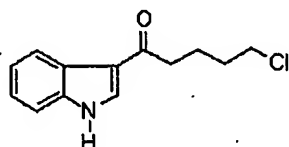


N-(2-メトキシフェニル)メタンスルホンアミド (10.0g) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド (8.37ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (9.80g) を無色結晶として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.35–1.45 (2H, m), 1.55–1.70 (2H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.90–3.00 (5H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.80–7.90 (2H, m), 9.11 (1H, s).

#### 参考例 15

#### 5-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタノン



15

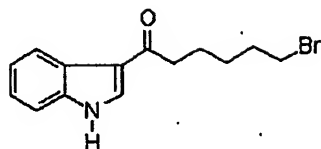
インドール (1.00g) および 5-クロロバレリルクロリド (1.68ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.55g) を融点 165–167℃ の無色結晶として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.60–1.90 (4H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.10–7.30 (2H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 8.10–8.25 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 3.0\text{Hz}$ ), 11.92 (1H, s).

#### 参考例 16

#### 6-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン



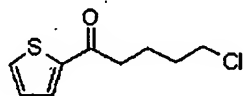


インドール(5.00g) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド(9.95ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(9.65g) を融点 150-151℃ の無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.40-1.95 (6H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

#### 参考例 17

##### 5-クロロ-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン



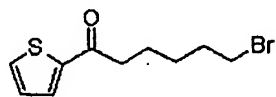
10

チオフェン(1.00ml) および 5-クロロパレリルクロリド(1.63ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(2.20g) を淡黄色固形物として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.2\text{Hz}$ ).

#### 参考例 18

##### 6-ブロモ-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン



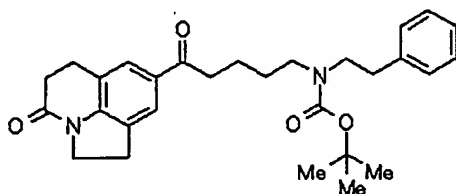
- 20 チオフェン(5ml) および 6-ブロモヘキサノイルクロリド(10.5ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(12.8g) を淡赤色固形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-2.00 (6H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.42

(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.2\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.2\text{Hz}$ ).

# 参考例 19

5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

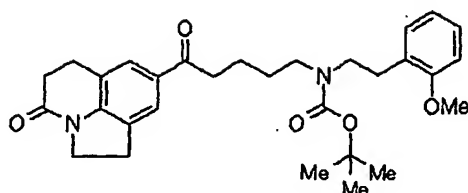


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(3.00g) および 2-フェニルエチルアミン(2.50g) の  
混合物を 120℃ で 5 分間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液にメタノール  
10 (20ml) およびトリエチルアミン(6.89ml) を加え、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル  
(9.00g) のメタノール(10ml) 溶液を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減  
圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食  
塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られ  
た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=  
15 1 : 1) にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物(3.00g) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.45-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.30 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

# 参考例 20

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

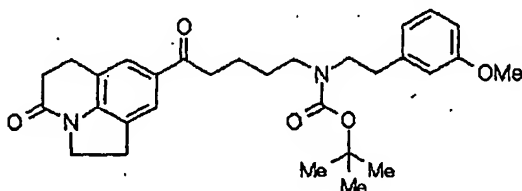


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミ  
ン(1.24g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 (1.16g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.45-1.75 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 2.75-3.00 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.05-3.30 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

#### 10 参考例 2 1

2-(3-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

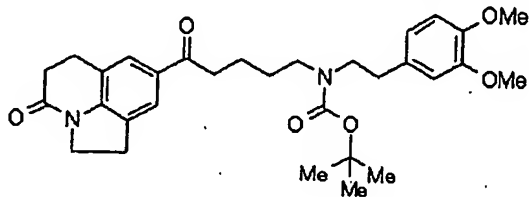


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
15 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(2.00g) および 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミ  
ン(3.11g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(3.02g) を淡黄色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 2.75-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.10-3.25 (4H, m),  
20 3.30-3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.2Hz), 6.65-6.85 (3H, m), 7.20 (1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

#### 参考例 2 2

2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

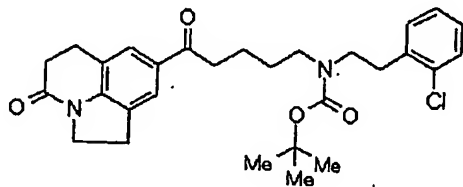


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
5 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル  
アミン(930mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物(408mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 1.45-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t, J =  
7.8Hz), 2.75-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.30 (4H, m),  
10 3.30-3.40 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz),  
6.65-6.85 (3H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s):

#### 参考例 23

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



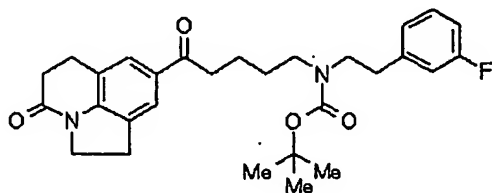
15

参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン  
(1.60g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(1.50g)を淡黄色油状物として得た。

0 <sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t, J =  
7.8Hz), 2.80-3.35 (10H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.13 (2H, t, J =  
8.2Hz), 7.00-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

## 参考例 2 4

2-(3-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

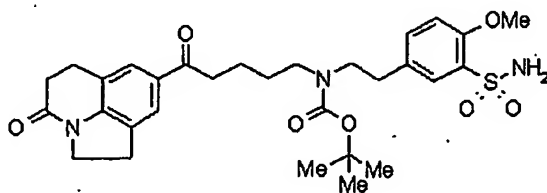


- 5 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(1.43g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.40g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.75-3.30 (10H, m), 3.39 (2H, t, J = 7.8Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.2Hz), 6.80-7.05 (3H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

## 参考例 2 5

- 2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



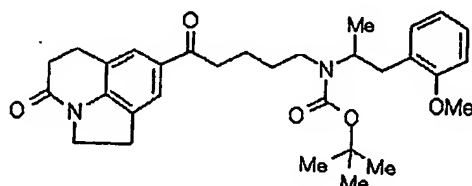
- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(800mg) および 2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチルアミン(1.89g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(605mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.80 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.02 (2H, t, J

= 7.6Hz), 3.10-3.25 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.35 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.99 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 8.8Hz), 5.30 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.20-7.45 (1H, m), 7.60-7.75 (3H, m).

# 参考例 2 6

- 5 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

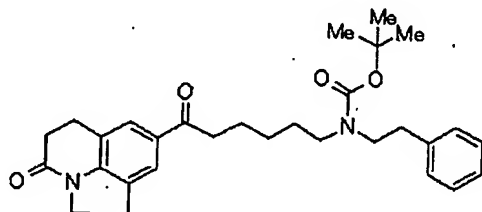


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
10 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(848mg)を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(641mg) を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.30-2.00(9H, m), 1.37  
15 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.10 (6H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.8Hz), 6.75-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

# 参考例 2 7

- 6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル



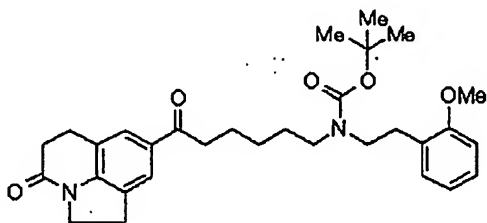
- 参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-フェニルエチルアミン(0.538ml)

を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(450mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5Hz),  
 5 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.05-3.45 (4H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

#### 参考例 28

2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



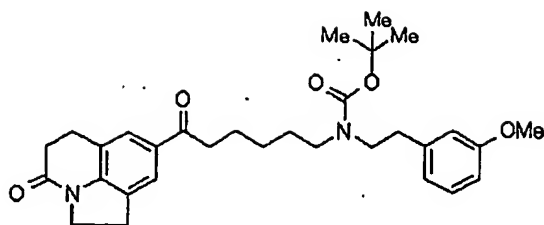
10

参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.50g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.94g)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.51g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.60 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.5Hz),  
 15 3.01 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.05-3.45 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

#### 20 参考例 29

2-(3-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



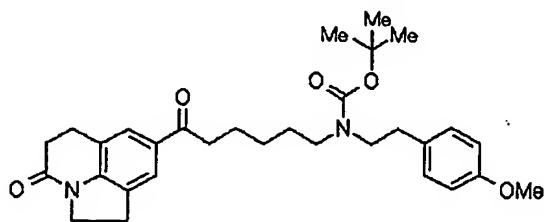
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミ  
ン(650mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

5 (562mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.74 (2H, tt, J  
= 7.5, 7.5Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90 (2H, t, J  
= 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.45 (4H, m), 3.22 (2H, t, J =  
8.4Hz), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 7.20  
10 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

#### 参考例 30

2-(4-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-  
4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



15 参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミ  
ン(907mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(900mg) を淡黄色油状物として得た。

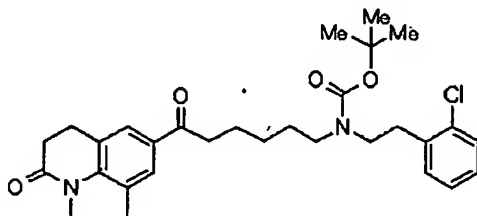
$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.55 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.60-1.75 (2H,  
20 m), 2.60-2.75 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.8Hz),  
3.00-3.35 (4H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.74 (3H, s), 4.08 (2H, t, J



= 8.4Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.67 (1H, s).

### 参考例 3 1

2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
5 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

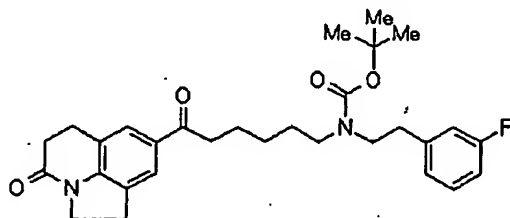


参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン  
(430mg)を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (540mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.60 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.85-3.30 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.10-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

### 15 参考例 3 2

2-(3-フルオロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-  
4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



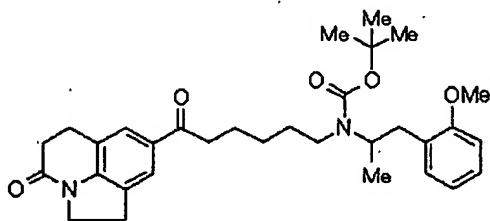
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
20 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-(3-フルオロフェニル)エチルアミン(600mg)を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

(613mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.74 (2H, tt,  $J$  = 7.5, 7.5Hz), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 3.02 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.05-3.45 (2H, m), 3.22 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.37 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

### 参考例 3 3

2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-  
10 プチル

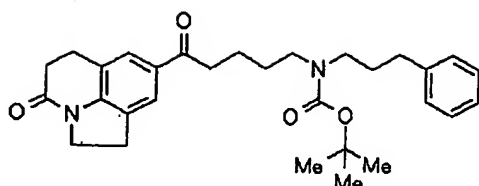


参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(850mg)を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題  
15 化合物(467mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (3H, d,  $J$  = 6.9Hz), 1.25-1.90 (6H, m), 1.36 (9H, s), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.75-3.20 (5H, m), 2.88 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 3.02 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.22 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.80-7.25 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).  
20 s).

### 参考例 3 4

5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-プチル

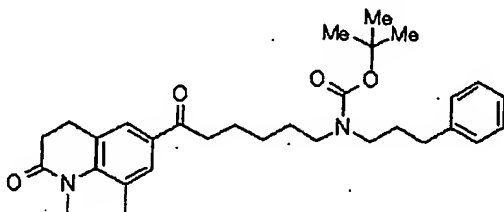


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 3-フェニル-1-プロピルアミン  
(694mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 (660mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.00 (6H, m), 1.43 (9H, s), 2.60 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.93 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 3.01 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.10-3.40 (6H, m), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

#### 10 参考例 35

6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-  
イル)ヘキシル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

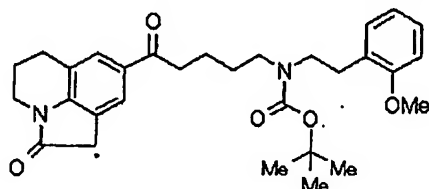


- 参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
15 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および 3-フェニル-1-プロピルアミン  
(811mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(906mg) を無色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.74 (2H, tt,  $J$  = 7.5, 7.5Hz), 1.84 (2H, tt,  $J$  = 7.5, 7.5Hz), 2.59 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz),  
20 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.90 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 3.02 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz),  
3.10-3.30 (6H, m), 4.12 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 7.10-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

## 参考例 3 6

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

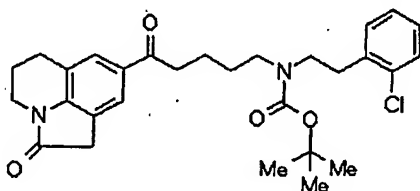


- 5 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(293mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(378mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(86mg)を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.81 (4H, t, J = 6Hz), 2.88-2.96 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 3.82 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 7.73 (2H, s).

## 参考例 3 7

- 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



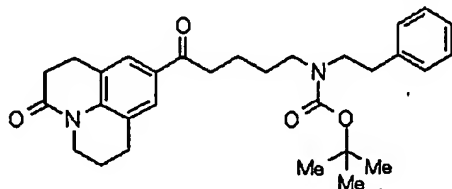
- 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(147mg)を淡黄色油状物として得た

- <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.87-3.00 (4H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.41 (2H,

t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

### 参考例 3 8

5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

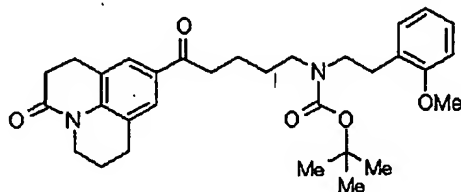


参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (320mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.51-1.75 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.82-2.85 (4H, m), 2.92-2.95 (4H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.18-7.30 (5H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

### 15 参考例 3 9

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

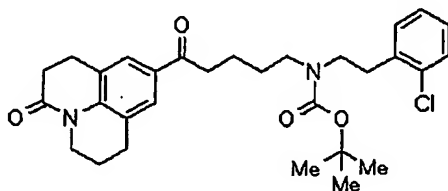


参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (414mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.82-2.85 (4H, m), 2.91-2.95 (4H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

5 参考例 40

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

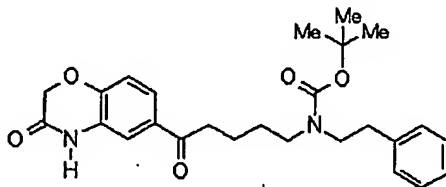


参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
10 [3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、  
参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (385mg) を淡黄色油状物  
として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ),  
15 3.12-3.26 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

参考例 41

5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル



20

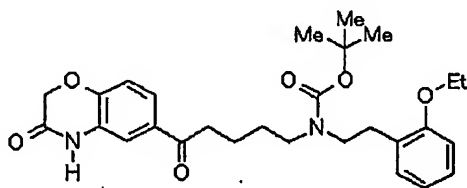
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
および 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うこと

により、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, m), 1.58 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m),  
2.81 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.37 (2H, m), 4.69  
(2H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.30 (5H, m), 7.58-7.61 (2H, m),  
9.36  
(1H, s).

#### 参考例 4 2

2-(2-エトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

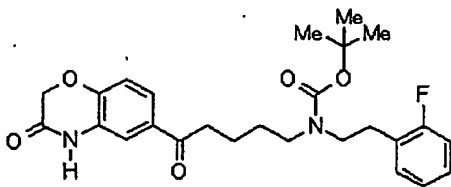


参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-エトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 1.60-1.73  
(4H, m), 2.83-2.94 (4H, m), 3.18-3.36 (4H, m), 3.99-4.06 (2H, m), 4.68  
(2H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.96-6.99 (1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 7.07-7.18  
(2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 9.67 (1H, s).

#### 参考例 4 3

2-(2-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



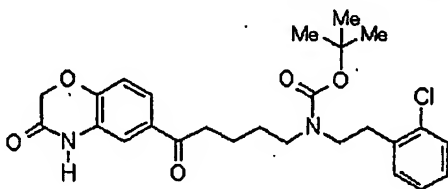
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オ

ンおよび 2-(2-フルオロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, m), 1.52-1.78 (4H, m), 2.82-2.96 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.96-7.08 (3H, m),  
5 7.14-7.23 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 9.16 (1H, s).

#### 参考例 44

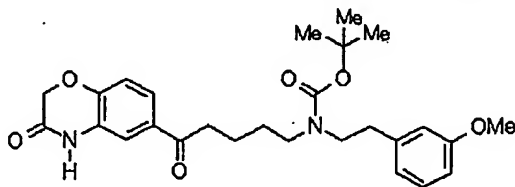
2-(2-クロロフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



- 10 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, m), 1.67 (4H, m), 2.92 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.37-3.45 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.17  
15 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 9.56 (1H, s).

#### 参考例 45

2-(3-メトキシフェニル)エチル [5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



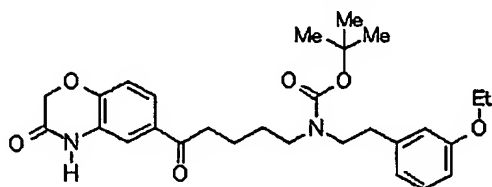
- 20 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。



$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, m), 1.55-1.77 (4H, m), 2.75-2.82 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.73-6.78 (3H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.16-7.23 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 9.46 (1H, s).

5 参考例 4 6

2-(3-エトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

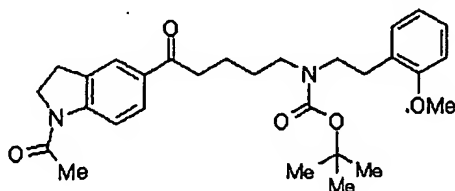


参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-エトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.55-1.77 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.01 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4.69 (2H, s), 6.72-6.76 (3H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.14-7.22 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 9.43 (1H, s).

参考例 4 7

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



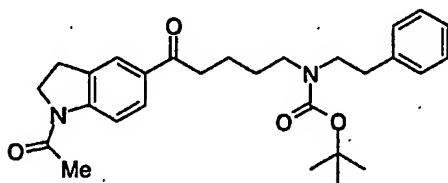
20 参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン(280mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(378mg)を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(170mg)を淡

黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.51-1.72 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.08-3.22 (4H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 7Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.5Hz).

参考例 4 8

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

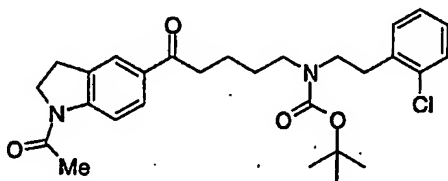


- 10 参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン(560mg) および 2-フェニルエチルアミン(606mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(290mg) を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.51-1.74 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.05-3.27 (4H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.5Hz).

参考例 4 9

- 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



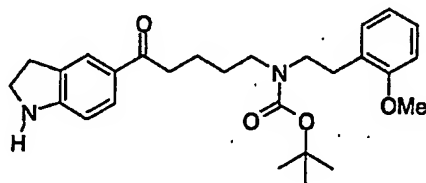
参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロ

ロペンタン-1-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41(9H, s), 1.51-1.76(4H, m), 2.25(3H, s), 2.94(4H, br. s), 3.12(2H, br. s), 3.22(2H, t, J = 7.6Hz), 3.41(2H, t, J = 7Hz), 4.11(2H, t, J = 7.3Hz), 7.17(3H, br. s), 7.33(1H, d, J = 7.2Hz), 7.79-7.83(2H, m), 8.22(1H, d, J = 8.5Hz).

#### 参考例 50

5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

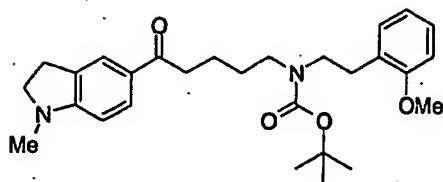


参考例 47 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) に水酸化カリウム(0.22g) のメタノール(4ml) 溶液を室温に加え、攪拌しながら 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 1)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物(700mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.51-1.72(4H, m), 2.78-2.88(4H, m), 3.06(2H, t, J = 8.5Hz), 3.08-3.24(2H, m), 3.32-3.39(2H, m), 3.65(2H, t, J = 8.5Hz), 3.81(3H, s), 4.26(1H, br. s), 6.52(1H, d, J = 8Hz), 6.82-6.88(2H, m), 7.08-7.20(2H, m), 7.69(1H, d, J = 8Hz), 7.72(1H, s).

#### 参考例 51

5-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

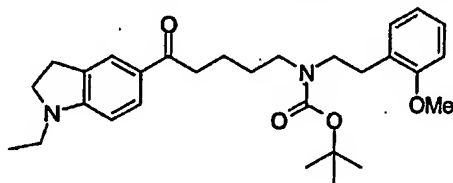


参考例 5 0 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(362mg) のジメチル  
ホルムアミド(2ml) 溶液に炭酸カリウム(166mg) およびヨウ化メチル(170mg) を  
5 加え、60-70℃で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加  
え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで  
乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフ  
ィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル= 1 : 1)にて精製し、表題化合物を淡黄  
色油状物(125mg)として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43(9H, s), 1.51-1.70(4H, m), 2.78-2.88(4H, m),  
2.84(3H, s), 3.00(2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.08-3.24(2H, m), 3.31-3.40(2H, m),  
3.48(2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 6.34(1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 6.82-6.88(2H,  
m), 7.08-7.20(2H, m), 7.67(1H, s), 7.76(1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 5 2

15 5-(1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メ  
トキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



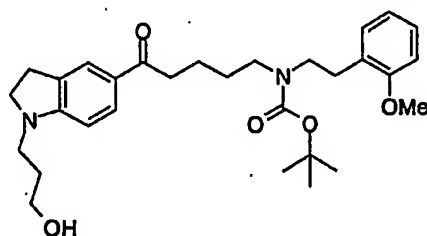
参考例 5 0 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよびヨウ化エチル  
20 を用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状  
物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.51-

1.72 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.00 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.08-3.23 (2H, m),  
 3.25 (2H, q,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.31-3.41 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ),  
 3.81 (3H, s), 6.33 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 6.82-6.88 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m),  
 7.67 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

### 5 参考例 5 3

5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-オキソ  
 ペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

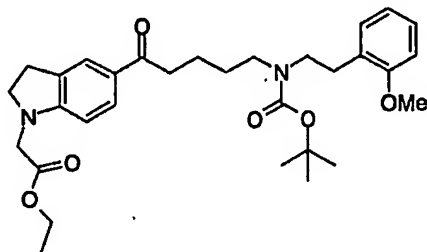


参考例 5 0 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
 10 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよび 3-プロモ-1-  
 プロパノールを用いて、参考例 5 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.70 (4H, m), 1.75 (1H, br. s),  
 1.85 (2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 2.78-2.88 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.08-  
 15 3.24 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J =$   
 8.5Hz), 3.76 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 6.39 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 6.82-  
 6.88 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

### 参考例 5 4

[5-(5-[(tert-ブトキシカルボニル)2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペ  
 20 ンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル

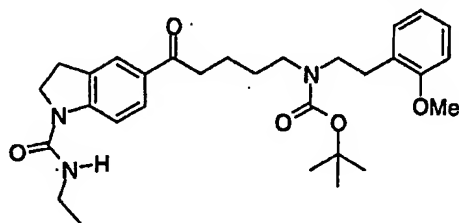


参考例 50 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよびプロモ酢酸エ  
チルを用いて、参考例 50 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色  
油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.51-1.73(4H, m), 2.75-2.88(4H, m), 3.08(2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.15-3.23(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.67(2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 3.81(3H, s), 3.96(2H, s), 4.20(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.29(1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 6.82-6.88(2H, m), 7.08-7.20(2H, m), 7.70(1H, s), 7.73(1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

10 参考例 55

5-[1-[(エチルアミノ)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-オ  
キソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

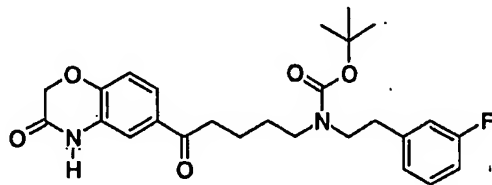


参考例 50 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル

- 15 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(362mg) のテトラヒ  
ドロフラン(2ml) 溶液にイソシアン酸エチル(85mg) を加え、60℃で2時間攪拌  
した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留  
去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン:  
20 酢酸エチル= 1 : 1)にて精製し、表題化合物を淡黄色油状物(254mg)として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.22(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.51-1.73(4H, m), 2.76-2.95(4H, m), 3.07-3.23(4H, m), 3.30-3.42(4H, m), 3.82(3H, s), 3.94(2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 4.70(1H, br. s), 6.82-6.88(2H, m), 7.08-7.20(2H, m), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ).

## 参考例 5 6

2-(3-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

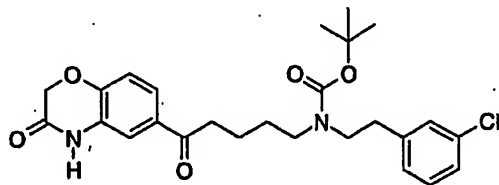


- 5 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-フルオロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.52-1.76 (4H, m), 2.81 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.87-7.01 (4H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 9.40 (1H, s).

## 参考例 5 7

2-(3-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



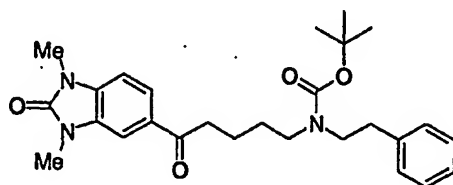
- 15 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(3-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.14-3.23 (2H, m), 3.37 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 9.46 (1H, s).

## 参考例 5 8

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オ

キソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

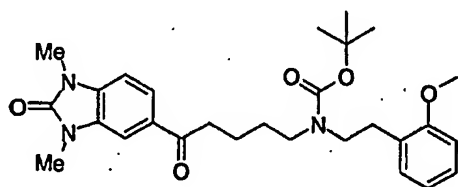


- 参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 19  
5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44(9H, s), 1.75-1.59(4H, m), 2.79-2.81(2H, m), 3.03-2.99(2H, m), 3.22-3.18(2H, m), 3.39-3.35(2H, m), 3.46(3H, s), 3.47(3H, s), 6.99(1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.31-7.16(5H, m), 7.63(1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ).

#### 10 参考例 59

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



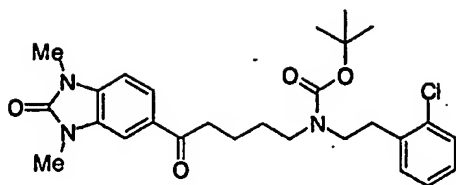
- 参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベン  
15 ンゾイミダゾール-2-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43(9H, s), 1.73-1.64(4H, m), 2.84-2.80(2H, m); 3.03-2.99(2H, m), 3.23-3.21(2H, m), 3.37-3.33(2H, m), 3.47(6H, s), 3.82(3H, s), 6.90-6.82(2H, m), 6.98(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.21-7.17(2H, m),  
20 7.63(1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ )

#### 参考例 60

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



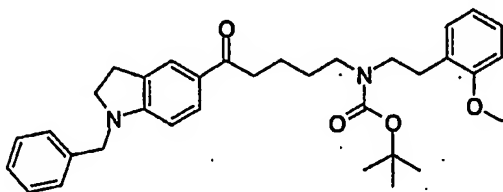


参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.41 (13H, m), 3.01-2.94 (4H, m), 3.24-3.15 (2H, m), 3.44-3.39 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J$  = 8.1Hz), 7.17 (3H, m), 7.35-7.32 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J$  = 1.5Hz), 7.79 (1H, d,  $J$  = 8.1Hz).

#### 参考例 6 1

- 10 5-(1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



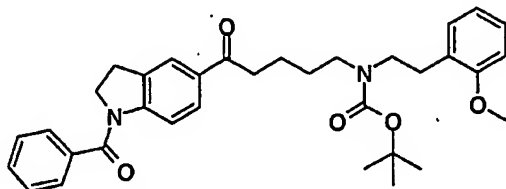
参考例 50 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよびベンジルプロミドを用いて、参考例 51 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.68 (4H, m), 2.85 (4H, br. s), 3.03 (2H, t,  $J$  = 8.3Hz), 3.07-3.20 (2H, m), 3.34 (2H, br. s), 3.50 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.40 (1H, d,  $J$  = 8.3Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.26-7.36 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J$  = 8.3Hz).

#### 参考例 6 2

5-(1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-

(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

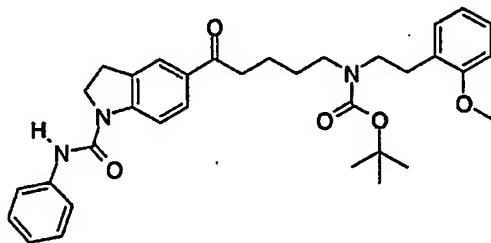


参考例 50 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよびベンゾイルクロ  
5 リドを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色  
油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.51-1.70(4H, m), 2.82(2H, br.s),  
2.93(2H, br.s), 3.15(2H, t, J = 8.5Hz), 3.21(2H, br.s), 3.35(2H, br.s),  
3.82(3H, s), 4.13(2H, t, J = 8.4Hz), 6.82-6.88(2H, m), 7.09-7.20(2H, m),  
10 7.44-7.57(6H, m), 7.75(1H, br.s), 7.83(1H, s).

参考例 63

5-[1-(アミノカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-オキソペ  
ンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



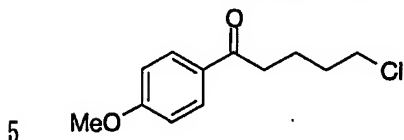
15 参考例 50 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルおよびイソシアン酸  
フェニルを用いて、参考例 55 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融  
点 136-137℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43(9H, s), 1.51-1.70(4H, m), 2.82(2H, br.s),  
20 2.91(2H, t, J = 7.0Hz), 3.13-3.26(4H, m), 3.35(2H, br.s), 3.81(3H, s),  
4.11(2H, t, J = 8.4Hz), 6.36(1H, s), 6.82-6.88(2H, m), 7.08-7.20(3H, m),

7.33 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ).

#### 参考例 6 4

##### 5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ペンタノン



アニソール(15.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(18.0ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 67-68℃の無色結晶(27.3g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

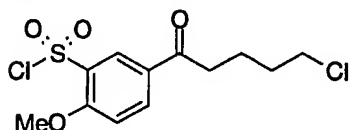
元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$  として

計算値 : C, 63.58; H, 6.67; N, 0.00.

実験値 : C, 63.50; H, 6.67; N, 0.00.

#### 参考例 6 5

##### 塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホン



参考例 6 4 で得た 5-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ペンタノン(15.0g) を、氷冷下、クロロスルホン酸(50ml) に少量ずつ加えた。混合物を室温で 30 時間攪拌後、反応溶液を粉碎氷(500g) に滴下し、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物を融点 69-70℃の無色結晶(7.63g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.15 (3H, s), 7.22 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ).

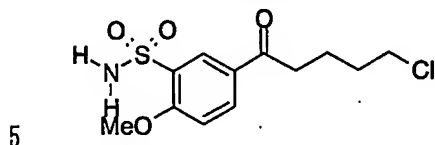
25 元素分析  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 44.32; H, 4.34; N, 0.00.

実験値 : C, 43.77; H, 4.36; N, 0.00.

#### 参考例 6 6

5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド



参考例 6 5 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホン  
 ル(3.00g) のテトラヒドロフラン(50ml) 溶液に、25%アンモニア水を氷冷下にて  
 滴下した。室温で30分攪拌後、溶媒を減圧下留去し、次いで酢酸エチルで抽出  
 し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減  
 10 圧下留去することにより、表題化合物を融点 135-136℃の無色結晶(2.54g)として  
 得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.80 (4H, m), 3.06 (2H, t, J = 6.2Hz),  
 3.69 (2H, t, J = 6.2Hz), 4.00 (3H, s), 7.28 (2H, s), 7.33 (1H, d, J =  
 8.8Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.8, 2.2Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.2Hz).

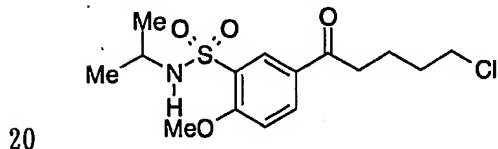
#### 15 元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S として

計算値 : C, 47.14; H, 5.27; N, 4.58.

実験値 : C, 47.06; H, 5.25; N, 4.49.

#### 参考例 6 7

5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンゼンスルホンアミド



参考例 6 5 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホン  
 ル(3.50g) およびイソプロピルアミン(1.90ml) を用いて、参考例 6 6 と同様の  
 操作を行うことにより、表題化合物を融点 122-124℃の無色結晶(3.39g)として得  
 た。

25 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.80-2.00 (4H, m),

2.95-3.05 (2H, m), 3.35-3.65 (3H, m), 4.07 (3H, s), 4.30-5.00 (1H, br), 7.12 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ).

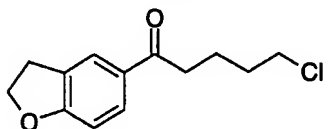
元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{S}$  として

5 計算値 : C, 51.79; H, 6.37; N, 4.03.

実験値 : C, 51.74; H, 6.37; N, 3.83.

参考例 6 8

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-ペンタノン



10 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン(24.5g) および 5-クロロバレリルクロリド(34.8g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 56-57°C の無色結晶(32.4g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.25 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 3.55-3.65 (2H, m), 4.66 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.1\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ).

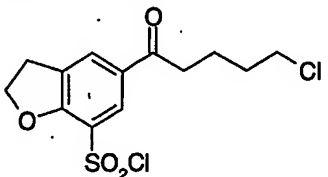
15 元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$  として

計算値 : C, 65.41; H, 6.33; N, 0.00.

実験値 : C, 65.18; H, 6.33; N, 0.00.

参考例 6 9

20 塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホニル



参考例 6 8 で得た 5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-ペンタノン(10.0g) を用いて、参考例 6 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 72-73°C の無色結晶(4.93g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80–2.00 (4H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.55–3.65 (2H, m), 5.01 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.15–8.20 (1H, m), 8.25–8.30 (1H, m).

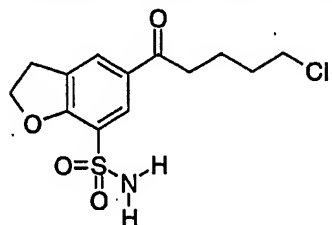
元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$  として

5 計算値 : C, 46.30; H, 4.18; N, 0.00.

実験値 : C, 46.13; H, 4.17; N, 0.00.

参考例 70

5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド



10 参考例 69 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホニル (4.50g) を用いて、参考例 66 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 134–136℃ の無色結晶 (3.87g) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65–1.85 (4H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.32 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.82 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, s), 8.05–8.10 (2H, m).

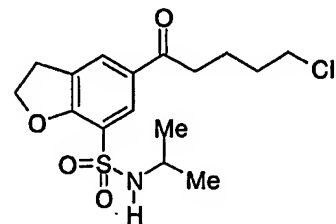
元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$  として

計算値 : C, 49.13; H, 5.07; N, 4.41.

実験値 : C, 48.96; H, 4.99; N, 4.15.

参考例 71

20 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド



参考例 6 9 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホニル(4.50g) およびイソプロピルアミン(3.80ml) を用いて、参考例 6 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 103-104℃の無色結晶(6.76g)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.11 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.80-2.00 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.40-3.65 (3H, m), 4.71 (1H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.87 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.00-8.10 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m).

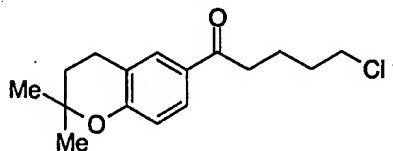
元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{SCl}$  として

- 10 計算値 : C, 53.40; H, 6.16; N, 3.89.

実験値 : C, 53.32; H, 6.16; N, 3.84.

参考例 7 2

5-クロロ-1-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-1-ペンタノン



- 15 2,2-ジメチルクロマン(19.7g) および 5-クロロバレリルクロリド(20.7g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 50-51℃の無色結晶(22.0g)として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (6H, s), 1.80-1.95 (6H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.00 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 6.80 (1H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ),  
20 7.70-7.80 (2H, m).

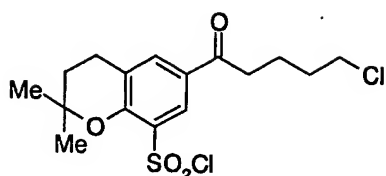
元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_2$  として

計算値 : C, 68.44; H, 7.68; N, 0.00.

実験値 : C, 68.31; H, 7.54; N, 0.00.

参考例 7 3

- 25 塩化 6-(5-クロロペンタノイル)-2,2-ジメチル-8-クロマンスルホニル

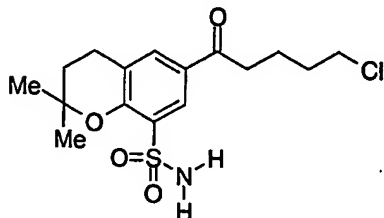


参考例 7 2 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-1-ペンタノン(5.00g) を用いて、参考例 6 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(1.30g)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (6H, s), 1.75-2.10 (6H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.33 (1H, s).

#### 参考例 7 4

6-(5-クロロペンタノイル)-2,2-ジメチル-8-クロマンスルホンアミド

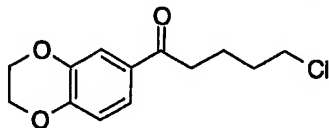


- 10 参考例 7 3 で得た塩化 6-(5-クロロペンタノイル)-2,2-ジメチル-8-クロマンスルホンニル(1.30g) を用いて、参考例 6 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 148-149℃の無色結晶(630mg)として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (6H, s), 1.80-1.90 (4H, m), 1.95 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 2.95-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m),  
15 5.03 (2H, s), 7.95-8.00 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m).

#### 参考例 7 5

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1-ペンタノン



- 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン(10.0g) および 5-クロロバレリルクロリド  
20 (10.4ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 52-53℃の無色結晶(15.1g)として得た。



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 4.25-4.35 (4H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

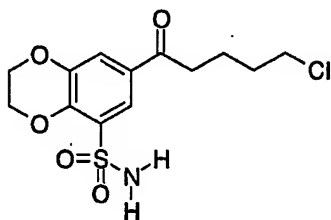
元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$  として

計算値 : C, 61.30; H, 5.94; N, 0.00.

5 実験値 : C, 61.26; H, 5.83; N, 0.00.

参考例 7 6

7-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド



10 参考例 7 5 で得た 5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1-ペンタノン(9.00g) を用いて、参考例 6 5 および 6 6 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 141-142℃の無色結晶(3.88g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 4.30-4.45 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.20 (2H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

15 s), 7.67 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

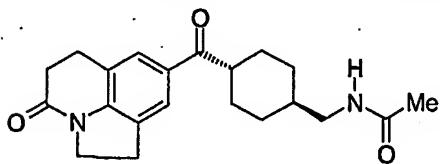
元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}$  として

計算値 : C, 46.78; H, 4.83; N, 4.20.

実験値 : C, 46.63; H, 4.83; N, 4.10.

参考例 7 7

20 trans-N-({4-[ (4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)アセトアミド



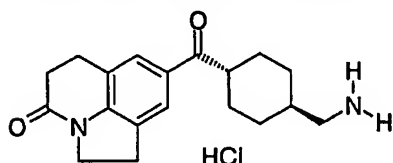
trans-4-[ (アセチルアミノ)メチル]シクロヘキサノカルボン酸(12.1g) を塩化チ

オニル(25ml)に水冷下、少量ずつ加えた。室温で30分攪拌後、減圧下、塩化チオニルを留去し、trans-塩化 4-[(アセチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボニルの粗結晶を得た。次いで該粗結晶および 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(12.1g)のジクロロメタン(30ml)溶液に、水冷下、  
 5 塩化アルミニウム(24.0g)を少量ずつ加えた。室温で12時間攪拌後、反応溶液を氷(300g)に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物を融点 178-180℃の無色結晶(12.9g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.20 (2H, m), 1.45-1.60 (3H, m), 1.70-2.05  
 10 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.10-3.30 (5H, m), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 5.55-5.70 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, s).

#### 参考例 7 8

trans-8-{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
 15



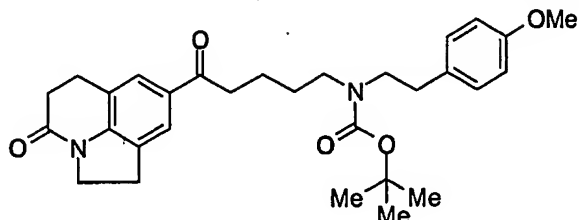
参考例 7 7 で得た trans-N-({4-[(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)アセトアミド(12.0g)に濃塩酸(100ml)を加え、140℃で12時間攪拌した。塩酸を減圧下留去することにより白色粉末を得た。さらに水-イソプロピルエーテルからの再結晶により、表題化合物を融点 255-257℃の無色結晶(9.40g)として得た。  
 20

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.00-1.95 (10H, m), 2.50-2.75 (3H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.18 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.90-8.20 (3H, br).

#### 25 参考例 7 9

2-(4-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-

4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

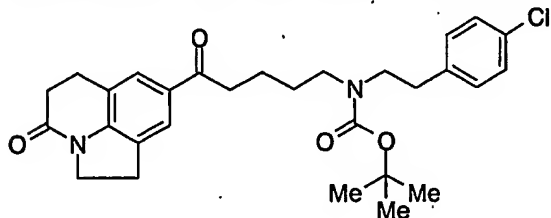


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミ  
5 ン(1.03g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(1.23g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.40 (4H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

#### 参考例 80

2-(4-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



15

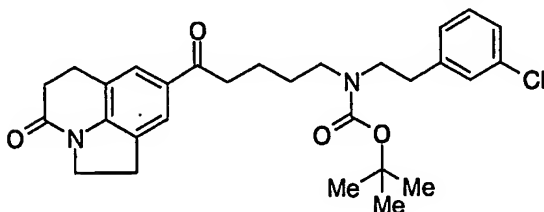
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(4-クロロフェニル)エチルアミン  
(1.06g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(941mg) を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.50-1.95 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.45 (4H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz),

7.00-7.30 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

参考例 8 1

2-(3-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



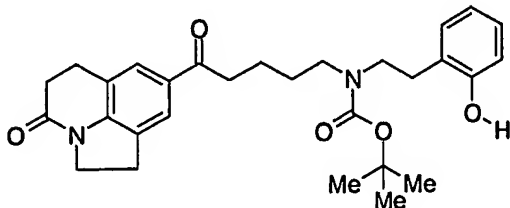
5

参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(3-クロロフェニル)エチルアミン(1.06g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.19g) を無色油状物として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.50-1.90 (4H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.25 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, s).

参考例 8 2

15 2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g)、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチルアミン・臭化水素酸塩(1.49g) およびジイソプロピルエチルアミン(1.16ml) のジメチルホルムアミド(1ml) 混合物を 120℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液にメタノール(10ml) およびトリエチルアミン(1.43ml) を加え、次いで二炭酸

20

ジ-*t*-ブチル(2.24g) のメタノール(5ml) 溶液を滴下し、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)にて精製し、溶媒を留去することにより、表題化合物を融点 154-155℃の無色結晶(687mg)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.55-1.85 (4H, m), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 2.83 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.94 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 3.00 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 3.15-3.35 (6H, m), 4.12 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.70-7.15 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.40-7.65 (1H, br).

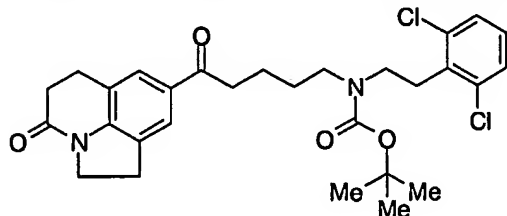
元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

- 10 計算値: C, 70.19; H, 7.39; N, 5.65.

実験値: C, 70.34; H, 7.35; N, 5.66.

#### 参考例 8 3

2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル



15

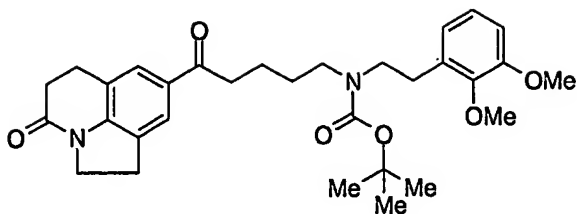
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(2,6-ジクロロフェニル)エチルアミン(650mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.08g) を無色油状物として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 2.85-3.65 (10H, m), 4.13 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 7.10 (1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

#### 参考例 8 4

2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-*ij*]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

25

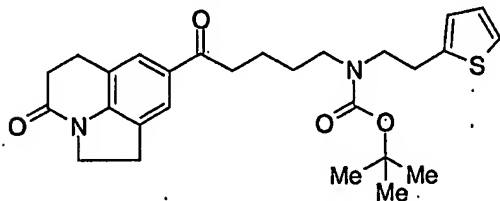


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル  
アミン(620mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
5 物(1.13g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 1.50-1.90 (6H, m), 2.71 (2H, t,  $J$   
= 7.8Hz), 2.75-3.45 (10H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J$   
= 8.4Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.67 (1H, s), 7.72  
(1H, s).

#### 10 参考例 85

5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-  
イル)ペンチル[2-(2-チエニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



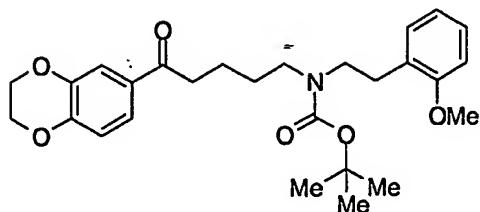
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
15 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(2-チエニル)エチルアミン(435mg)  
を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.44g) を無  
色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.40-1.85 (6H, m), 2.63 (2H, t,  $J$   
= 7.8Hz), 2.80-3.55 (10H, m), 4.05 (2H, t,  $J$  = 7.2Hz), 6.70-6.80 (1H, m),  
20 6.80-6.90 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s).

#### 参考例 86

5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メト

キシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

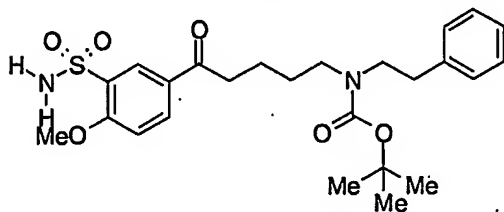


参考例 75 で得た 5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)-1-  
 5 ペンタノン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(594mg) を用い  
 て、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.84g) を無色油状  
 物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.50-2.00 (4H, m), 2.75-3.60 (12H, m), 3.82 (3H, s), 6.80-7.25 (5H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.79 (1H, dd,  $J$  = 8.2, 1.5Hz).

10 参考例 87

5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル(2-フェニル  
 エチル)カルバミン酸 tert-ブチル



参考例 66 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミ  
 15 ド(900mg) および 2-フェニルエチルアミン(713mg) を用いて、参考例 19 と同様の  
 の操作を行うことにより、表題化合物を融点 121-122℃の無色結晶(1.07g)として  
 得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.75 (13H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90-  
 3.00 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.36 (2H, t,  $J$  = 7.8Hz), 4.08 (3H, s),  
 20 5.37 (2H, s), 7.10 (1H, d,  $J$  = 8.8Hz), 7.10-7.30 (5H, m), 8.16 (1H, dd,  
 $J$  = 8.8, 2.1Hz), 8.44 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz).

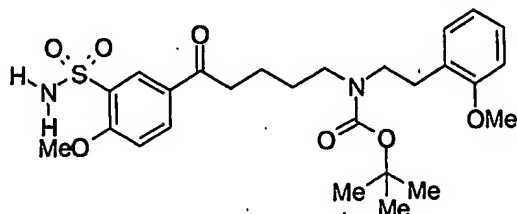
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  として

計算値 : C, 61.20; H, 6.99; N, 5.71.

実験値 : C, 61.20; H, 7.02; N, 5.66.

# 参考例 8 8

- 5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

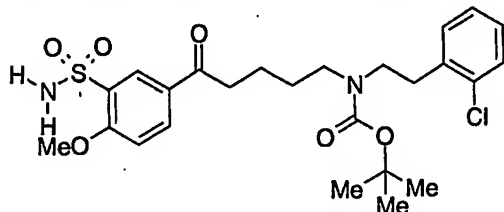


- 参考例 6 6 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(792mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(740mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.80 (13H, m), 2.80 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.33 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.81 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.80-6.95 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.40-8.45 (1H, m).

# 参考例 8 9

- 5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



- 参考例 6 6 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(900mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(915mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 113-114℃の無色結晶(1.07g)として得た。



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.80 (13H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.38 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 4.09 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.05-7.40 (5H, m), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ).

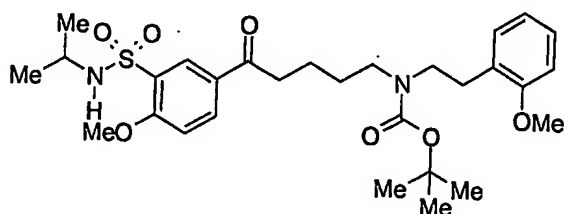
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$  として

5 計算値: C, 57.19; H, 6.33; N, 5.34.

実験値: C, 57.07; H, 6.34; N, 5.22.

参考例 9 0

5-{3-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-4-メトキシフェニル}-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



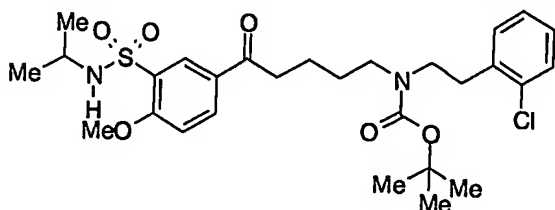
10

参考例 6 7 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(696mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.36g) を無色油状物として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.40-1.80 (13H, m), 2.80-3.50 (9H, m), 3.83 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.21 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.80-6.95 (2H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ).

参考例 9 1

0 2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{3-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-4-メトキシフェニル}-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル

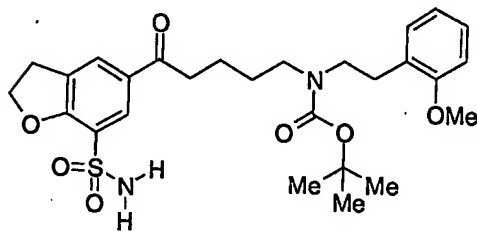


参考例 67 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(800mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(716mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.28g) を無色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.35-1.80 (13H, m), 2.85-3.50 (9H, m), 4.07 (3H, s), 4.87 (1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (5H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ).

参考例 92

- 5-[7-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

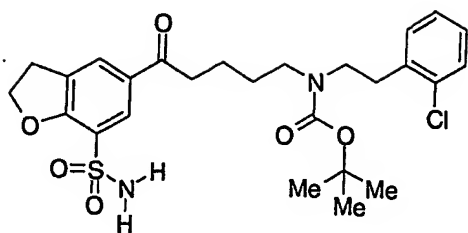


- 参考例 70 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド(800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(762mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(990mg) を無色油状物として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.80 (13H, m), 2.75-3.00 (5H, m), 3.05-3.40 (5H, m), 3.82 (3H, s), 4.87 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 5.50 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 7.00-7.25 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s).

参考例 93

- 0 5-[7-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



参考例 70 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド(800mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(784mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 114-115°C  
5 の無色結晶(1.04g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.80 (13H, m), 2.80-3.45 (10H, m), 4.90 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 5.29 (2H, s), 7.10-7.40 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, s).

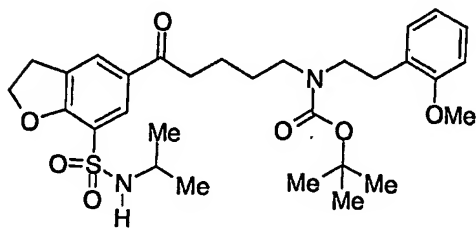
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$  として

10 計算値 : C, 58.14; H, 6.19; N, 5.22.

実験値 : C, 57.93; H, 6.22; N, 5.12.

参考例 94

5-{7-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブ  
5 チル



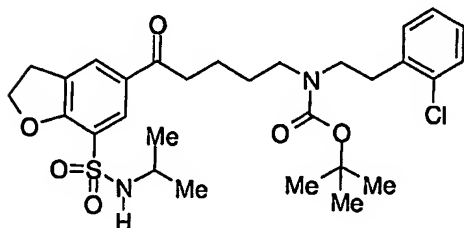
参考例 71 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(841mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.00g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (6H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.35-1.75 (13H, m),

2.75-3.50 (11H, m), 3.82 (3H, s), 4.75-4.90 (3H, m), 6.80-6.90 (2H, m),  
7.05-7.20 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.23 (1H, s).

参考例 9 5

2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{7-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-2,3-ジ  
5 ヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル

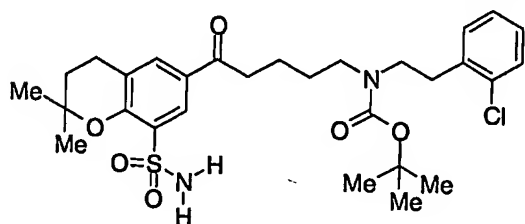


参考例 7 1 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-  
ベンゾフラン-7-スルホンアミド(2.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルア  
ミン(1.73g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (2.10g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.30-2.00 (13H, m),  
2.80-3.50 (11H, m), 4.75-4.90 (3H, m), 7.10-7.40 (4H, m), 8.04 (1H, s),  
8.23 (1H, s).

参考例 9 6

15 5-[8-(アミノスルホニル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-  
オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

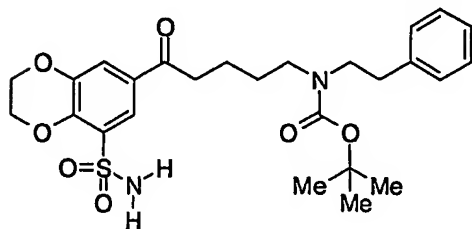


参考例 7 4 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2,2-ジメチル-8-クロマン-スルホン  
アミド(600mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(548mg) を用いて、参  
考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(715mg) を無色油状物とし  
て得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.90 (13H, m), 1.47 (6H, s), 1.93 (2H, t, J = 6.6Hz), 2.80-3.30 (8H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.6Hz), 5.26 (2H, s), 7.10-7.40 (4H, m), 7.92 (1H, s), 8.26 (1H, s).

参考例 9 7

- 5 5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

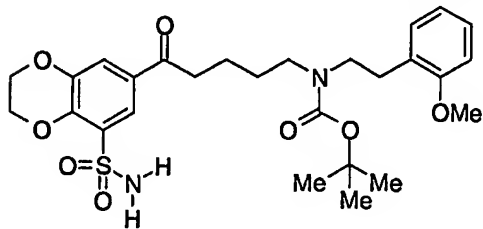


- 参考例 7 6 で得た 7-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド(800mg) およびフェネチルアミン(582mg) を用いて、参考  
 10 例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.05g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.80 (13H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 5.40-5.50 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.64 (1H, s), 7.98 (1H, s).

15 参考例 9 8

- 5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



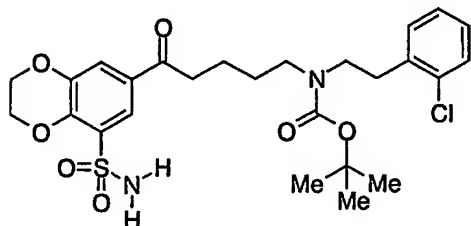
- 参考例 7 6 で得た 7-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド(800mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン  
 20 (726mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

(820mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.75 (13H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.85-3.00 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.30-4.40 (2H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 5.31 (2H, s), 6.80-7.20 (4H, m), 7.67 (1H, s), 8.01 (1H, s).

#### 参考例 99

5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

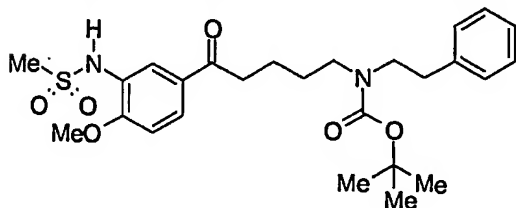


10 参考例 76 で得た 7-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド (800mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン (746mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.80 (13H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 4.30-4.40 (2H, m), 4.45-4.55 (2H, m), 5.25-5.50 (2H, m), 7.05-7.40 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.99 (1H, s).

#### 参考例 100

5-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル



20

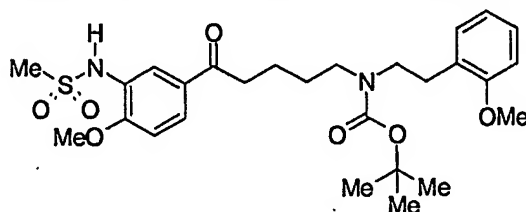
参考例 13 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド (1.00g) およびフェネチルアミン (786mg) を用いて、参考例 19 と

同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.32g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44(9H, s), 1.50-1.90(4H, m), 2.75-3.45(8H, m), 2.99(3H, s), 3.96(3H, s), 6.80-7.00(2H, m), 7.10-7.35(5H, m), 7.75-7.85(1H, m), 8.05-8.15(1H, m).

#### 5 参考例 101

5-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

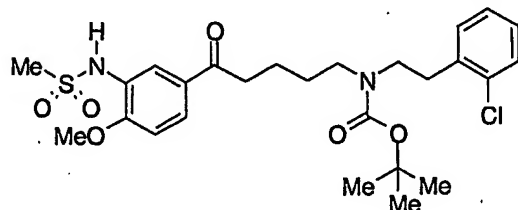


参考例 13 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.42g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(550mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43(9H, s), 1.50-1.80(4H, m), 2.75-3.40(4H, m), 2.99(3H, s), 3.83(3H, s), 3.05-3.45(4H, m), 3.96(3H, s), 6.80-6.90(3H, m), 6.96(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.25(2H, m), 7.80(1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 102

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



20

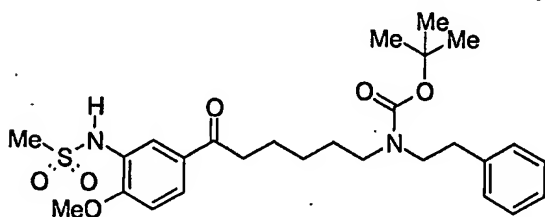
参考例 13 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(1.46g) を用い

て、参考例 1-9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.52g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.45-1.80 (4H, m), 2.75-3.50 (6H, m), 3.00 (3H, s), 3.41 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.96 (3H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.10-7.40 (4H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m).

### 参考例 103

6-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-6-オキソヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

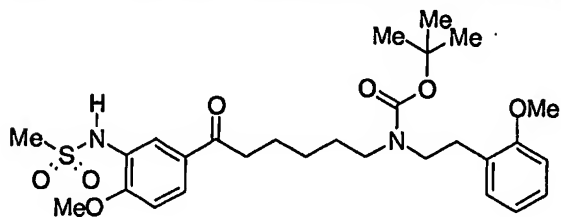


10 参考例 14 で得た N-[5-(6-ブロモペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンズルホンアミド (1.00g) およびフェネチルアミン (641mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (918mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.90 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.99 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.90 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.30 (5H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

### 参考例 104

6-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-6-オキソヘキシル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



20 参考例 14 で得た N-[5-(6-ブロモペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンズルホンアミド (1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン (800mg) を用

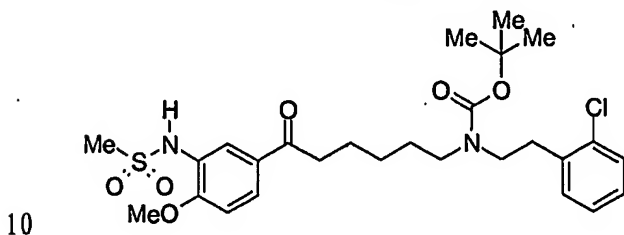


いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.00g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60(4H, m), 1.43(9H, s), 1.73(2H, quintet,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.90(2H, m), 2.91(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.99(3H, s), 3.00-3.20(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.82(3H, s), 3.96(3H, s), 6.80-7.20(6H, m), 7.80(1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 105

2-(2-クロロフェニル)エチル(6-{4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-6-オキソヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル

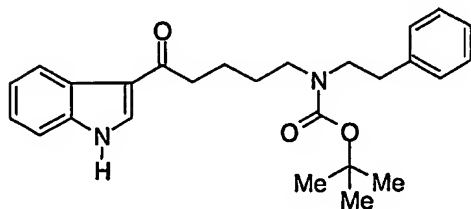


参考例 14 で得た N-[5-(6-ブロモペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(823mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.03g) を無色油状物として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.90(6H, m), 1.41(9H, s), 2.90-3.25(6H, m), 2.99(3H, s), 3.40(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.97(3H, s), 6.89(1H, s), 6.97(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.40(4H, m), 7.80(1H, dd,  $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 106

20 5-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

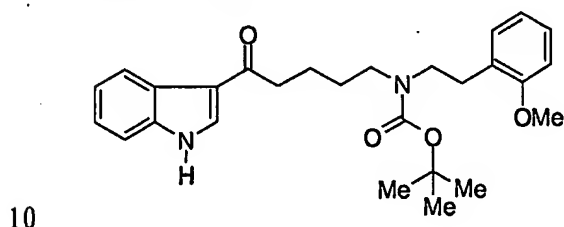


参考例 15 で得た 5-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(1.03g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 100-108℃の無色結晶(1.10g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H, s), 1.50-2.10(4H, m), 2.70-2.90(4H, m),  
 5 3.05-3.25(2H, m), 3.30-4.45(2H, m), 7.10-7.45(8H, m), 7.70-7.90(1H, m),  
 8.35-8.45(1H, m), 9.05-9.35(1H, br).

#### 参考例 107

5-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]  
 カルバミン酸 tert-ブチル

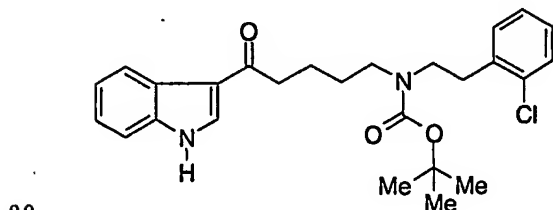


参考例 15 で得た 5-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.28g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(901mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44(9H, s), 1.50-1.80(4H, m), 2.70-2.90(4H, m),  
 15 3.10-3.45(4H, m), 3.65-3.85(3H, m), 6.75-6.90(2H, m), 7.00-7.45(5H, m),  
 7.60-7.90(1H, m), 8.35-8.40(1H, m), 9.70-10.00(1H, br).

#### 参考例 108

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



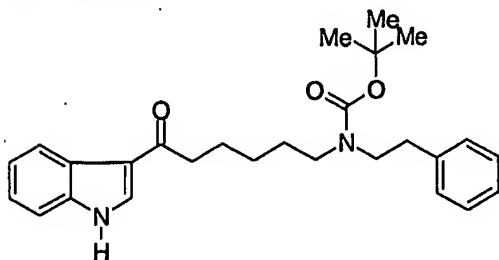
参考例 15 で得た 5-クロロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(1.32g) を用いて、参考例 19 と同様の

操作を行うことにより、表題化合物を融点 97-99℃の無色結晶(1.10g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42(9H, s), 1.50-1.80(4H, m), 2.70-3.50(6H, m), 3.41(2H, t, J = 7.5Hz), 7.05-7.45(7H, m), 7.65-7.90(1H, m), 8.35-8.45(1H, m), 9.20-9.40(1H, br).

# 5 参考例 109

6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

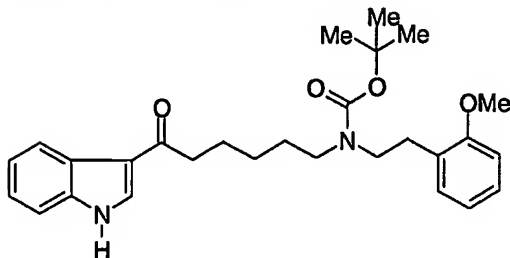


参考例 16 で得た 6-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(824mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 83-85℃の無色結晶(938mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.85(6H, m), 1.44(9H, s), 2.70-2.90(4H, m), 3.05-3.25(2H, m), 3.37(2H, t, J = 7.5Hz), 7.10-7.45(8H, m), 7.75-7.85(1H, m), 8.35-8.45(1H, m), 8.90-9.30(1H, br).

# 15 参考例 110

6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



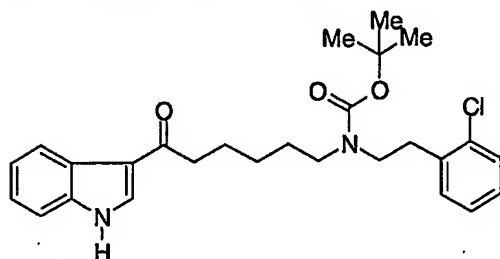
参考例 16 で得た 6-ブロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.03g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 133-135℃の無色結晶(788mg)として

得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.85 (6H, m), 1.43 (9H, s), 2.70-2.90 (4H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.00-7.45 (5H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 9.15-9.40 (1H, br).

# 5 参考例 1 1 1

2-(2-クロロフェニル)エチル[6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

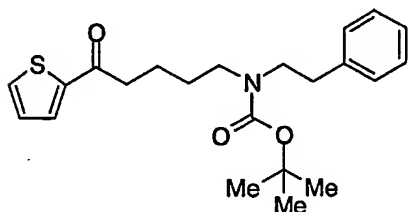


参考例 1 6 で得た 6-プロモ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(1.03g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 104-105℃の無色結晶(788mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.85 (6H, m), 1.42 (9H, s), 2.70-3.25 (6H, m), 3.40 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.45 (7H, m), 7.70-7.90 (1H, m), 8.35-8.45 (1H, m), 9.25-9.80 (1H, br).

# 参考例 1 1 2

5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル



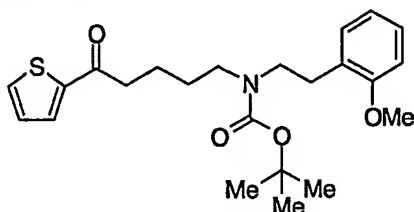
参考例 1 7 で得た 5-クロロ-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(1.19g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことによ

り、表題化合物を融点 49-50℃の無色結晶(1.08g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44(9H, s), 1.45-1.80(4H, m), 2.75-2.95(4H, m), 3.05-3.45(4H, m), 7.10-7.35(6H, m), 7.12(1H, dd,  $J = 5.0, 0.9\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s).

# 5 参考例 1 1 3

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

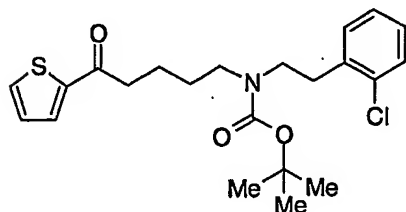


参考例 1 7 で得た 5-クロロ-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-(2-  
10 メトキシフェニル)エチルアミン(1.49g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.45g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43(9H, s), 1.43-1.85(4H, m), 2.75-2.95(4H, m), 3.05-3.45(4H, m), 3.82(3H, s), 6.80-6.90(2H, m), 7.05-7.25(3H, m), 7.60-7.75(2H, m).

# 15 参考例 1 1 4

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



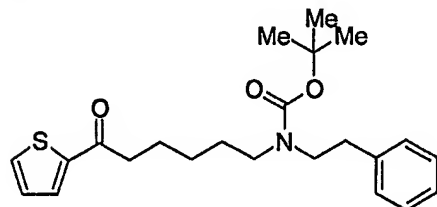
参考例 1 7 で得た 5-クロロ-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン(1.00g) および 2-(2-  
20 クロロフェニル)エチルアミン(1.53g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.47g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41(9H, s), 1.45-1.80(4H, m), 2.85-3.30(4H, m),

3.05-3.30 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (5H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 5.0, 0.9\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s).

# 参考例 1 1 5

6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

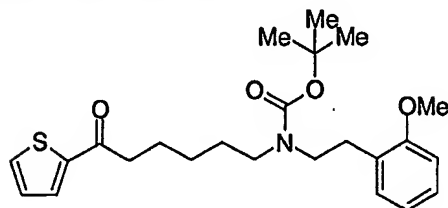


参考例 1 8 で得た 6-ブロモ-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(1.53g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.47g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.60 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.75 (2H, quintet,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.90 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.05-3.25 (2H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 7.12 (1H, dd,  $J = 5.0, 3.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 5.0, 0.9\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J = 3.6, 0.9\text{Hz}$ ).

# 参考例 1 1 6

2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



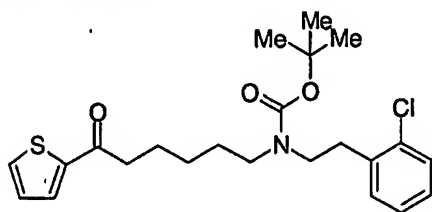
参考例 1 8 で得た 6-ブロモ-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.16g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(884mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.65 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.89 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.05-3.25 (2H, m), 3.25-3.40 (2H,

m), 3.82(3H, s), 6.83(1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J = 7.2, 0.9\text{Hz}$ ), 7.05–7.25(2H, m), 7.12(1H, dd,  $J = 4.8, 3.9\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 4.8, 1.2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J = 3.9, 1.2\text{Hz}$ ).

参考例 1 1 7

- 5 2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

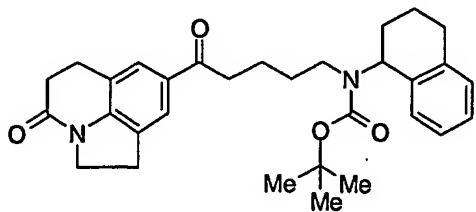


- 参考例 1 8 で得た 6-ブロモ-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.19g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.07g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25–1.65(4H, m), 1.43(9H, s), 1.65–1.85(2H, m), 2.80–3.25(4H, m), 2.89(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.40(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.05–7.40(5H, m), 7.60–7.75(2H, m).

参考例 1 1 8

- 15 (±)-5-オキソ-5-(4-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)カルバミン酸 tert-ブチル

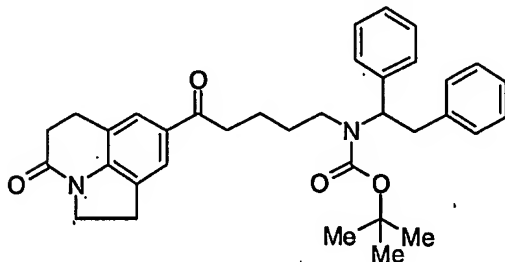


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および(±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミン(755mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(528mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-2.10 (19H, m), 2.60-3.05 (9H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

参考例 1 1 9

- 5 (±)-1,2-ジフェニルエチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

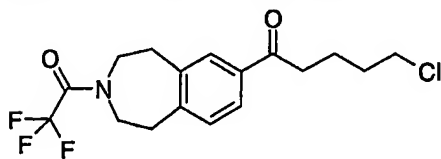


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および(±)-1,2-ジフェニルエチルアミン  
10 (2.02g) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (837mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.60 (6H, m), 1.31 (9H, s), 1.70-2.00 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (3H, m), 3.15-3.35 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.13 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.10-7.40 (10H, m), 7.60-7.75 (2H, m).

15 参考例 1 2 0

5-クロロ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン



- 3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(15.0g)  
20 および 5-クロロバレリルクロリド(8.8ml) の 1,2-ジクロロエタン(40ml) 溶液に、水冷下、塩化アルミニウム(17g, 130mmol) を少量ずつ加えた。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を氷(500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗

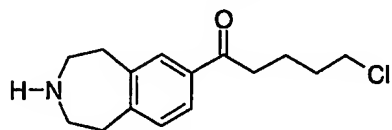


浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより淡黄色固形物(15.2g)を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルから再結晶により、表題化合物を無色結晶(13.2g)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87-1.91 (4H, m), 2.97-3.08 (6H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.70-3.81 (4H, m), 7.26 (1H, s), 7.75 (2H, m).

参考例 1 2 1

5-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン

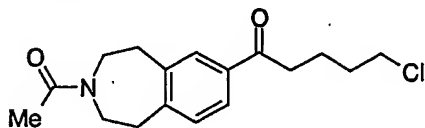


- 10 参考例 1 2 0 で得た 5-クロロ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン(8.0g)のメタノール(40ml)-水(40ml)溶液に、炭酸カリウム(9.2g, 66.3mmol)を加えた。室温で60分攪拌後、溶媒を減圧下留去し、水(100g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、  
15 油状物(6.9g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 (4H, m), 2.35 (1H, br), 2.97 (10H, m), 3.58 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.69 (2H, m).

参考例 1 2 2

- 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-クロロ-  
20 1-ペンタノン



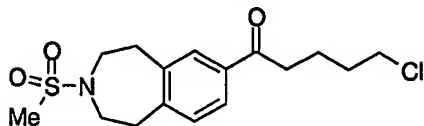
- 参考例 1 2 1 で得た 5-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン(2.2g)およびトリエチルアミン(1.67ml)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、アセチルクロリド(679 $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、  
25 水(50g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫

酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状物(2.54g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.99 (6H, m), 3.59 (4H, m), 3.74 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.74 (2H, m).

#### 5 参考例 1 2 3

5-クロロ-1-[3-(メチルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 7-イル]-1-ペンタノン

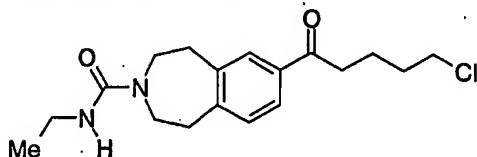


参考例 1 2 1 で得た 5-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 7-イル)-1-ペンタノン(2.4g)およびトリエチルアミン(1.67ml)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、メチルスルホニルクロリド(804 $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、水(50g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより淡黄色固形物(2.2g)を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルからの再結晶により、  
15 表題化合物を無色結晶(1.92g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.99 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.46 (4H, m), 3.59 (2H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.74 (2H, m).

#### 参考例 1 2 4

7-(5-クロロペンタノイル)-N-エチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン 3-カルボキサミド



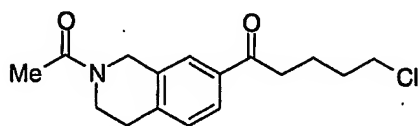
参考例 1 2 1 で得た 5-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 7-イル)-1-ペンタノン(2.3g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、エチルイソシアネート(781 $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、水(50g)を加え、次いで酢酸

エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより無色固形物(2.2g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.89 (4H, m), 2.99 (6H, m), 3.32 (2H, q, J = 7.0Hz), 3.56 (6H, m), 4.47 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.71 (2H, m).

#### 参考例 1 2 5

1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-クロロ-1-ペンタノン

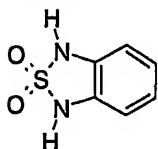


- 10 参考例 1 2 1 で得た 2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(15.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(12.0ml) の 1,2-ジクロロエタン(50ml) 溶液に、水冷下、塩化アルミニウム(24g, 181mmol) を少量ずつ加えた。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を氷(500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより淡黄色固形物(14.2g) を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルからの再結晶により、表題化合物を無色結晶(12.5g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.76 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 5.8Hz), 3.04 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.67 (4H, m), 4.66 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.74 (2H, m).

#### 20 参考例 1 2 6

1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール 2,2-ジオキシド



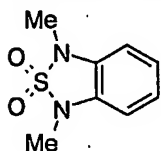
- オルトフェニレンジアミン(20g) およびスルファミド(20.4g) のジグライム(200ml) 溶液を 160℃で2時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、水(200g) を注ぎ、次いで pH1 になるまで塩酸を加え、酢酸エチルで抽出、1 規定塩酸で洗浄

した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、赤褐色固形物(14.2g)を得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルからの再結晶により、表題化合物を無色結晶(13.2g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.77-6.91 (4H, m), 10.95 (2H, s).

5 参考例 1 2 7

1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール 2,2-ジオキシド

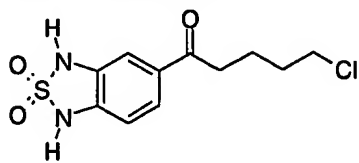


参考例 1 2 6 で得た 1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール 2,2-ジオキシド (10g) のジメチルホルムアミド(100ml) 溶液に水素化ナトリウム(5g)を加え、室温で 1 時間攪拌後、ヨウ化メチルを加え、室温で 1 8 時間攪拌した。反応溶液に水(200g) を注ぎ、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、赤褐色固形物(9.9g) を得た。さらに水-酢酸エチルから再結晶により、表題化合物を無色結晶(9.0 g)として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.28 (6H, s), 6.74 (2H, q,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, q,  $J = 3.4\text{Hz}$ ).

参考例 1 2 8

5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノン



20

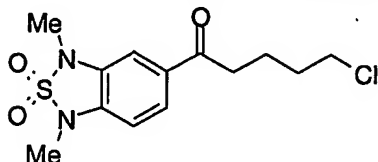
参考例 1 2 6 で得た 1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール 2,2-ジオキシド および 5-クロロバレリルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (4H, m), 3.03 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.68 (2H,

t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 11.54 (2H, br).

# 参考例 129

- 5 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノン

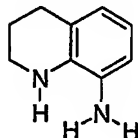


参考例 127 で得た 1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール 2,2-ジオキシドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (4H, m), 2.99 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.35 (6H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ).

# 参考例 130

1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリンアミン



15

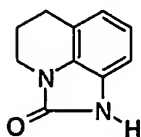
8-ニトロキノリン (25.0g)、酸化白金(600mg) および氷酢酸(300ml) 混合溶液を 5 気圧の水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過し、溶媒を減圧下留去した。次いで、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラム

- 20 クロマトグラフィーで精製し、表題化合物を赤褐色油状物(15.2g) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.96 (2H, quint,  $J = 2.6\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.56 (3H, br), 3.32 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 6.53 (3H, m).

# 参考例 131

5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

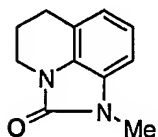


- 参考例 1 3 0 で得た 1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリンアミン(10g)のテトラヒドロフラン(100ml) 溶液に 1,1'-カルボニルジイミダゾールのテトラヒドロフラン懸濁液を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、褐色固形物(11g)を得た。さらに水-酢酸エチルからの再結晶により、表題化合物を無色結晶(10g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 6.80 (3H, m), 10.61 (1H, s).

#### 参考例 1 3 2

- 10 1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

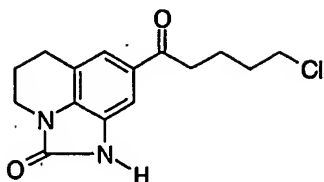


- 参考例 1 3 1 で得た 5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(10g)のジメチルホルムアミド(100ml) 溶液に水素化ナトリウム(2.36g)を加え、室温で1時間攪拌後、ヨウ化メチル(3.68ml)を加え、室温で18時間攪拌した。
- 15 反応溶液に水(200g)を注ぎ、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、淡黄色固形物(9.7g)を得た。さらに水-酢酸エチルから再結晶により、表題化合物を無色結晶(9.0g)として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (2H, quint,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.41 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 6.79-7.04 (3H, m).

#### 参考例 1 3 3

- 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン



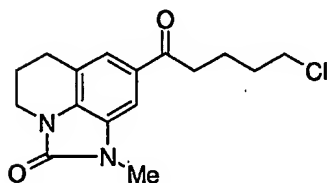
参考例 1 3 1 で得た 5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-j]キノリン-2(1H)-オンおよび 5-クロロバレリルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.75 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.72 (4H, m), 6.91 (1H, m), 7.65 (1H, m), 10.92 (1H, s).

参考例 1 3 4

8-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-j]キノリン-2(1H)-オン

10



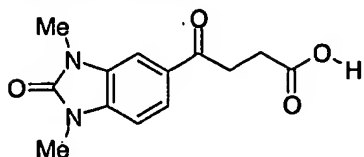
参考例 1 3 2 で得た 1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-j]キノリン-2(1H)-オンおよび 5-クロロバレリルクロリドを用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.93 (4H, m), 2.09 (2H, m), 2.88 (1H, m), 3.00 (2H, m), 3.23 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.59 (2H, m), 3.86 (2H, m), 6.87 (1H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ).

参考例 1 3 5

4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-オ

20 キソブタン酸



参考例 10 で得た 1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (25 g, 154 mmol) と無水コハク酸 (15.4 g, 154 mmol) のジクロロエタン混合物に水冷下、塩化アルミニウム (62 g, 462 mmol) を少量ずつ加えた。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を氷 (500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で

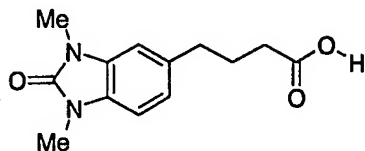
5 洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物を無色結晶 (25.0g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.59 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.2Hz), 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 12.01 (1H, br).

10

#### 参考例 136

4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ブタン酸



15 参考例 135 で得た 4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-オキソブタン酸 (25 g, 101 mmol)、10%パラジウム炭素 (2 g) および 濃塩酸 (3 ml) の酢酸溶液を 5 気圧の水素圧雰囲気下、室温で 5 時間攪拌後、反応溶液をセライトろ過し、パラジウム炭素を取り除いた。溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物を無

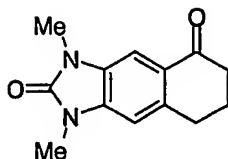
20 色結晶 (20.0g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.81 (2H, quint, J = 7.0Hz), 2.22 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.30 (3H, s), 3.31 (3H, s), 6.86-7.05 (3H, m), 12.01 (1H, br).

#### 参考例 137

25 1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン



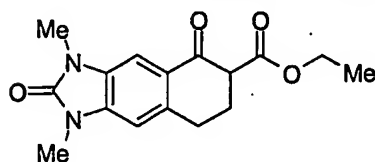


- 参考例 1 3 6 で得た 4-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダ  
ゾール-5-イル)ブタン酸 (20 g, 81 mmol) とジメチルホルムアミド (1 ml) のテ  
トラヒドロフラン溶液に水冷下、オギザリルクロリド (7.0 ml, 81 mmol) を少量  
5 ずつ滴下した。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を濃縮し、次いで反応残渣をニト  
ロエタンに溶かし、水冷下、塩化アルミニウム (21.6 g, 162 mmol) を少量ずつ加  
えた。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を氷 (500g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで  
抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を  
減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化  
10 合物を無色結晶 (18.0g) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15 (2H, quint,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.67 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.43 (3H, s), 3.44 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.67 (1H, s).

#### 参考例 1 3 8

- 15 (±)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト [2,3-d]  
イミダゾール-6-カルボン酸エチル



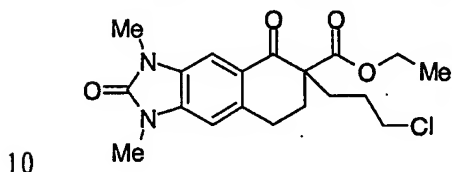
- 60%油性水素化ナトリウム (6 g) を n-ヘキサン (30 ml を二回) で洗浄し、デカン  
テーションにより溶媒を除いた後、テトラヒドロフラン (200 ml)、続いて炭酸ジ  
エチル (9.8 g) を加え、緩やかに還流した。該懸濁液に、参考例 1 3 7 で得た  
20 1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト [2,3-d] イミダゾール-2,5-ジオ  
ン (10 g, 43.4 mmol) の熱テトラヒドロフラン溶液を還流を維持するように滴下  
した。混合物を 18 時間還流した後、放冷し、酢酸 (18 ml) を注意深く滴下して、  
過剰の水素化ナトリウムを分解した。さらに、水を加え、酢酸エチルで抽出、飽

和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物を無色結晶(7.0g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (3H, t, J = 6.8Hz), 2.27 (2H, quint, J = 6.6Hz), 3.02 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J = 9.6, 5.8Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.0Hz), 7.09 (1H, s), 7.55 (1H, s).

#### 参考例 1 3 9

(±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチル

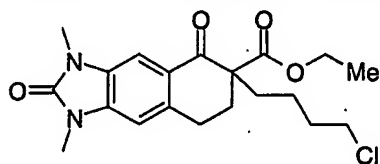


参考例 1 3 8 で得た(±)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチル(5.0g)のジメチルホルムアミド溶液に 60%油性水素化ナトリウム(832 mg)を加え、60℃で1時間攪拌後、1-ブロモ-3-クロロプロパンを加え、さらに60℃で4時間攪拌した。反応溶液を放冷し、水を加え、過剰の水素化ナトリウムを分解した。次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た。

MS m/z: 379 [M+H]<sup>+</sup>

#### 20 参考例 1 4 0

(±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチル



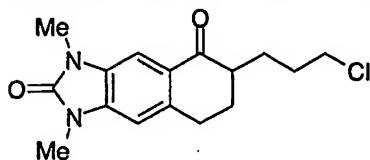
参考例 1 3 8 で得た(±)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒド

ロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチルおよび1-ブロモ-4-クロロブタンを用いて、参考例139と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$ : 393  $[M+H]^+$

5 参考例141

(±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン



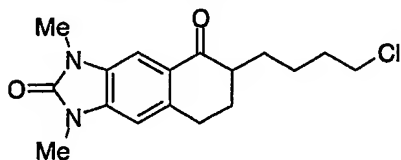
参考例139で得た(±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-

- 10 2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチルの濃塩酸(130 ml)溶液を130℃で3時間還流した。反応溶液を放冷し、炭酸カリウムで中和し、ついで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た。

- 15 MS  $m/z$ : 307  $[M+H]^+$

参考例142

(±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン

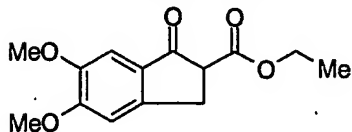


- 20 参考例140で得た(±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-カルボン酸エチルを用いて、参考例141と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$ : 321  $[M+H]^+$

## 参考例 1 4 3

(±)-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチル



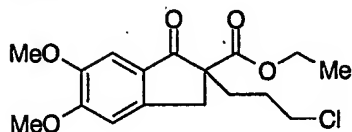
5, 6-ジメトキシ-1-インダノンを用いて、参考例 1 3 8 と同様の操作を行うこと

5 により、表題化合物を融点 140-141℃の淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (3H, t, J = 6.8Hz), 3.27 (1H, dd, J = 17.2, 8.0Hz), 3.45 (1H, dd, J = 17.2, 3.6Hz), 3.70 (1H, q, J = 3.6Hz), 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 6.8Hz), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, s).

## 10 参考例 1 4 4

(±)-2-(3-クロロプロピル)-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチル



参考例 1 4 3 で得た (±)-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチ

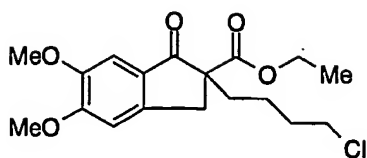
15 ルを用いて、参考例 1 3 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.73 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 17.2Hz), 3.38 (1H, t, J = 6.6Hz), 3.54 (1H, t, J = 6.6Hz), 3.61 (1H, d, J = 17.2Hz), 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 6.8Hz), 6.90 (1H, s), 7.16 (1H, s).

20

## 参考例 1 4 5

(±)-2-(3-クロロブチル)-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチル

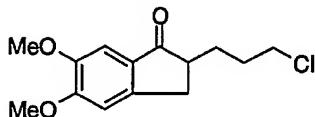


参考例 1 4 3 で得た (±)-5,6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチルおよび 1-ブromo-4-クロロブタンを用いて、参考例 1 3 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 1.30-1.46 (2H, m), 1.75-1.94 (3H, m), 2.14 (1H, m), 3.00 (1H, d,  $J = 17.2\text{Hz}$ ), 3.39 (1H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.62 (1H, d,  $J = 17.2\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, s), 7.17 (1H, s).

#### 参考例 1 4 6

- 10 (±)-2-(3-クロロプロピル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノン

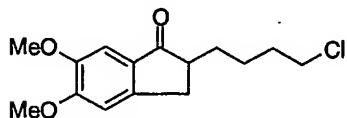


参考例 1 4 4 で得た (±)-2-(3-クロロプロピル)-5,6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチルを用いて、参考例 1 4 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.29 (1H, dd,  $J = 17.1, 7.8\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.16 (1H, s).

#### 参考例 1 4 7

- (±)-2-(4-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノン



20

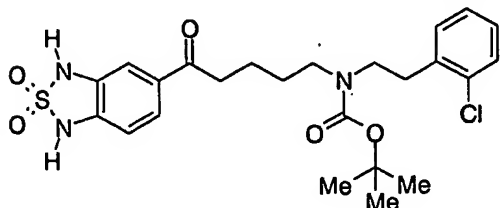
参考例 1 4 5 で得た (±)-2-(3-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸エチルを用いて、参考例 1 4 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42-1.98 (6H, m), 2.62-2.79 (2H, m), 3.28 (1H,

dd,  $J = 17.2, 7.4\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.18 (1H, s).

#### 参考例 148

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

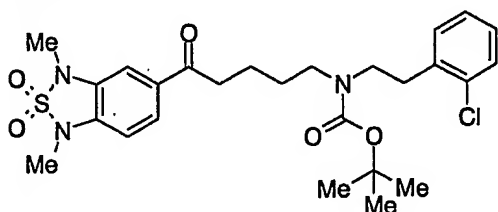


参考例 128 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

MS  $m/z$ : 508  $[M+H]^+$

#### 参考例 149

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



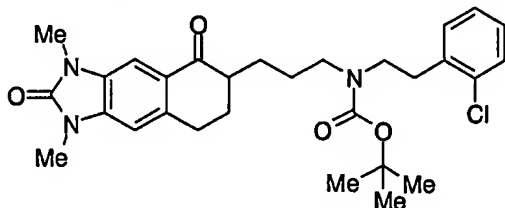
参考例 129 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.42-1.64 (4H, m), 2.97 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.45 (2H, m), 6.74 (1H, d,  $J =$

8.4Hz), 7.18-7.39 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz).

参考例 150

(±)-2-(2-クロロフェニル)エチル [3-(1,3-ジメチル-2,5-ジオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-イル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル

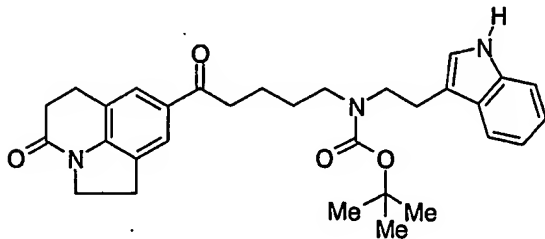


参考例 141 で得た (±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (9H, m), 1.42-1.61 (4H, m), 1.87 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.93-3.12 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.36 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.11-7.30 (4H, m), 7.60 (1H, s).

参考例 151

2-(1H-インドール-3-イル)エチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



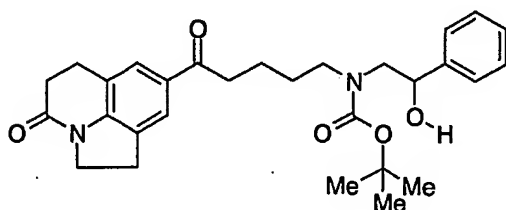
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) およびトリプタミン(548mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(822mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.80 (13H, m), 2.70 (2H, t, J = 7.8Hz),

2.80-3.05 (6H, m), 3.10-3.35 (4H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.60-7.75 (3H, m), 8.10-8.30 (1H, br).

# 参考例 1 5 2

- 5 (±)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

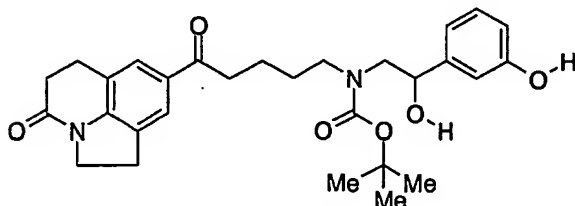


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
10 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および(±)-2-アミノ-1-フェニルエタノール(470mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(1.29g) を淡黄色油状物として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.50-1.90 (4H, m), 2.60-3.50 (13H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.70-5.00 (1H, m), 7.10-7.45 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

# 参考例 1 5 3

(±)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



20

参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および塩酸 (±)-ノルフェニレフリン

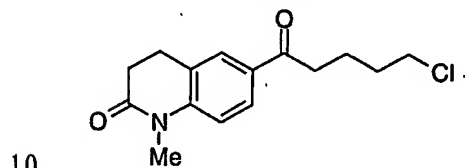


(650mg) を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (201mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.80 (4H, m), 1.47 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.60 (7H, m), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.60-4.90 (1H, m), 6.35-6.60 (1H, br), 6.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

#### 参考例 1 5 4

6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン



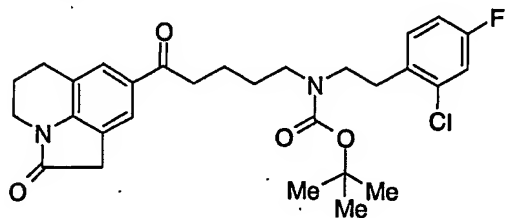
1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン (1.3g) および 5-クロロバレリルクロリド (1.49g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 62-63℃の無色結晶 (930mg) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.94 (4H, m), 2.69 (2H, t, J = 8Hz), 2.96-3.00 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 6Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1669, 1601, 1504, 1426, 1351, 1304, 1205, 1123.

#### 参考例 1 5 5

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



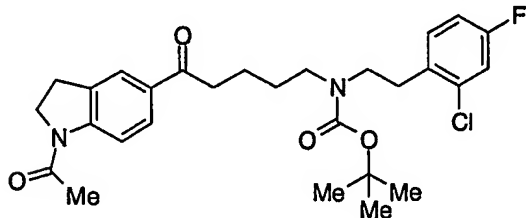
参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]

キノリン-2(1H)-オン(438mg) および 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチルアミン(573mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(452mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.51-1.75 (4H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.85-2.98 (4H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.38 (2H, t, J = 7Hz), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 6.91 (1H, dt, J = 2.7, 8.0Hz), 7.08-7.25 (2H, m), 7.72 (2H, s).

#### 参考例 156

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

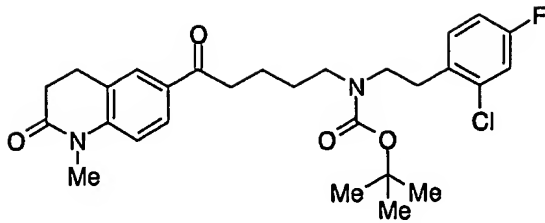


参考例 11 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン(420mg) および 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチルアミン(573mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(554mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.94 (4H, br.s.), 3.13-3.25 (4H, m), 3.38 (2H, t, J = 7Hz), 4.11 (2H, t, J = 7Hz), 6.91 (1H, dt, J = 2.5, 7.8Hz), 7.08-7.24 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.0Hz).

#### 20 参考例 157

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

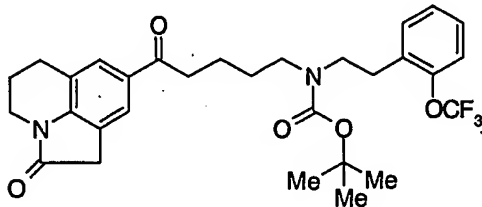


- 参考例 1 5 4 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(420mg) および 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチルアミン(573mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(472mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.95-2.99 (6H, m), 3.13-3.21 (2H, m), 3.36-3.40 (2H, m), 3.39 (3H, s), 6.91 (1H, dt,  $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.09-7.22 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

#### 10 参考例 1 5 8

5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル

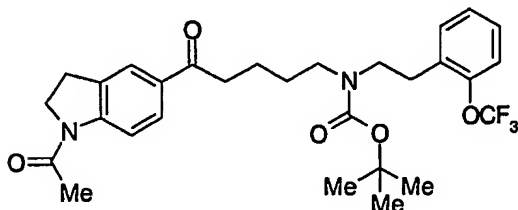


- 15 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(292mg) および 2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチルアミン(451mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(205mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.51-1.72 (4H, m), 2.02-2.34 (2H, m), 2.80-2.90 (6H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.38 (2H, br.s), 3.54 (2H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 7.22 (4H, br.s), 7.72 (2H, s).

#### 参考例 1 5 9

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル

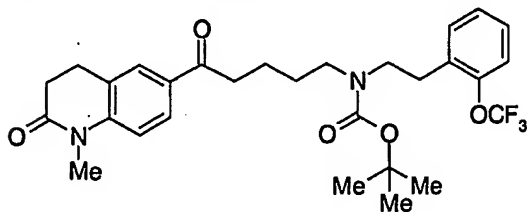


参考例 11 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロ  
 5 ロペンタン-1-オン(280mg) および 2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチ  
 ルアミン(451mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化  
 合物(457mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.51-1.69 (4H, m), 2.25 (3H, s),  
 2.92-2.99 (4H, m), 3.12-3.25 (4H, m), 3.38 (2H, br.s), 4.09-4.15 (2H, m),  
 10 7.19-7.32 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.23 (1H, d, J  
 = 8.3Hz).

#### 参考例 160

5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチ  
 ル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル



15

参考例 154 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリ  
 ン-2(1H)-オン(280mg) および 2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチルア  
 ミン(451mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 (442mg) を淡黄色油状物として得た。

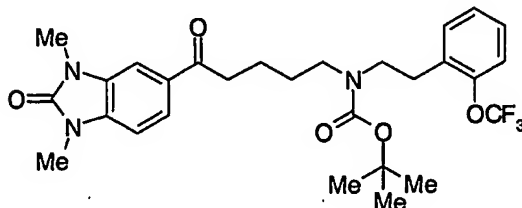
20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.68 (2H, t, J  
 = 7.7Hz), 2.88-3.00 (6H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.39  
 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.09-7.22 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.87

(1H, d, J = 8.3Hz).

参考例 1 6 1

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル {2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸

5 tert-ブチル

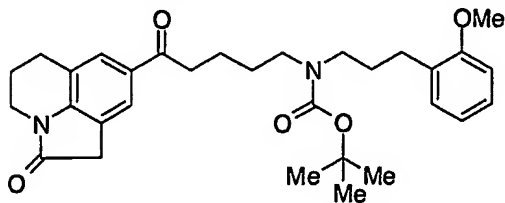


参考例 1 0 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (281mg) および 2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチルアミン (451mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、  
10 表題化合物 (244mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.51-1.78 (4H, m), 2.89 (2H, br.s), 3.01 (2H, br.s), 3.15-3.23 (2H, m), 3.38 (2H, br.s), 3.46 (6H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.23-7.30 (4H, m), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.0Hz).

15 参考例 1 6 2

3-(2-メトキシフェニル)プロピル [5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

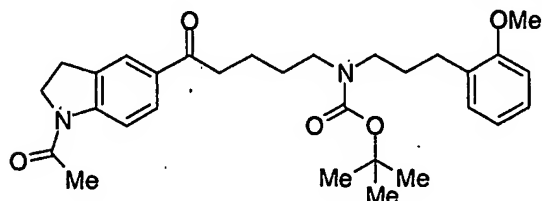


参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン (292mg) および 3-(2-メトキシフェニル)プロピルアミン (364mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (165mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.60 (2H, br.s), 1.67-1.74 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.22 (4H, br.s), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6.0Hz), 3.81 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.73 (2H, s).

### 参考例 1 6 3

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル



10

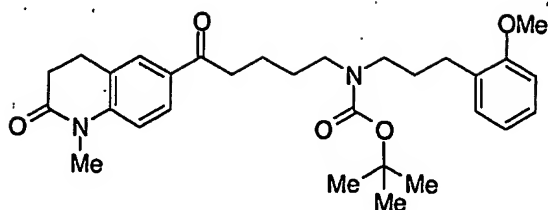
参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン (280mg) および 3-(2-メトキシフェニル)プロピルアミン (364mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (417mg) を淡黄色油状物として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.60 (2H, br.s), 1.67-1.72 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.93-2.96 (2H, m), 3.23 (6H, br.s), 3.81 (3H, s), 4.09-4.15 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.1Hz).

20

### 参考例 1 6 4

3-(2-メトキシフェニル)プロピル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

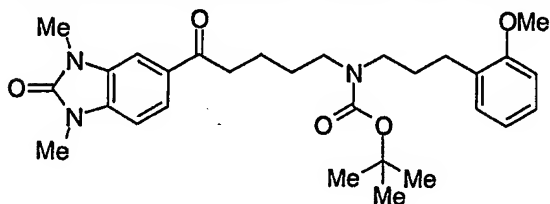


参考例 1 5 4 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(280mg) および 3-(2-メトキシフェニル)プロピルアミン(364mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(415mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.61 (2H, br.s), 1.68-1.75 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.95-2.98 (4H, m), 3.21 (4H, br.s), 3.39 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

#### 参考例 1 6 5

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル



15

参考例 1 0 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(281mg) および 3-(2-メトキシフェニル)プロピルアミン(364mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(387mg) を淡黄色油状物として得た。

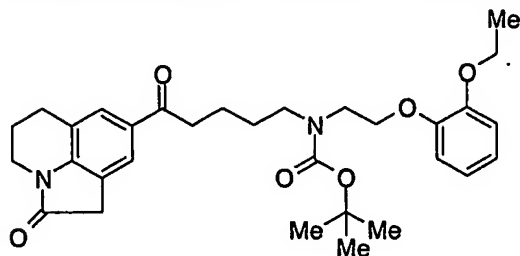
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.63 (2H, br.s), 1.70-1.85 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.25 (4H, br.s), 3.46 (6H, s), 3.81 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, t,  $J =$

20

7.3Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ).

参考例 166

2-(2-エトキシフェノキシ)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

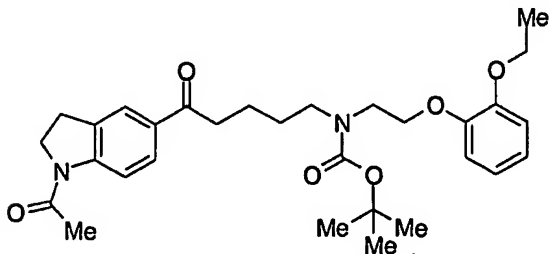


参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(292mg) および 2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミン(399mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(211mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.61-1.75 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, br.d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.59-3.63 (2H, m), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.03-4.08 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.89 (4H, br.s), 7.73 (2H, s).

参考例 167

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



参考例 11 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロペンタン-1-オン(280mg) および 2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミン

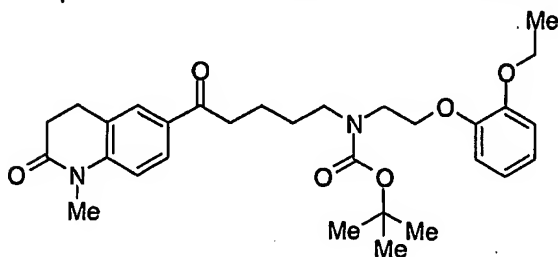


(399mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (398mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (3H, t, J = 7Hz), 1.45 (9H, s), 1.61-1.72 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.95-2.97 (2H, m), 3.22 (2H, t, J = 8Hz), 3.42 (2H, t, J = 7Hz), 3.58-3.68 (2H, m), 4.03-4.06 (2H, m), 4.11 (4H, q, J = 7Hz), 6.89 (4H, br.s), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.3Hz).

#### 参考例 168

2-(2-エトキシフェノキシ)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



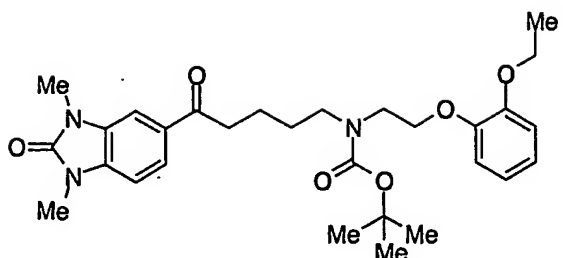
参考例 154 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(280mg) および 2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミン(399mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(425mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J = 7Hz), 1.45 (9H, s), 1.70-1.76 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 8.3Hz), 2.94-2.98 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.59-3.64 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7Hz), 6.89 (4H, br.s), 7.01 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.3Hz).

#### 参考例 169

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

211



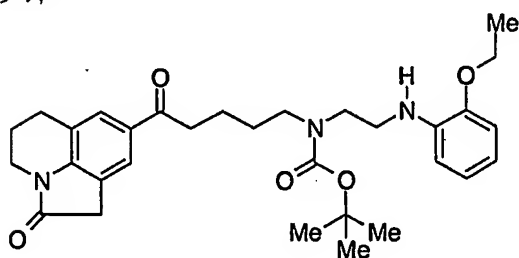
参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(281mg) および 2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミン(399mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

5

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.70-1.78 (4H, m), 3.01-3.06 (2H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.46 (6H, s), 3.59-3.64 (2H, m), 4.05 (2H, q,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 4.10-4.15 (2H, m), 6.89 (4H, br.s), 6.97 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

10 参考例 170

2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



15 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(584mg) および N-(2-エトキシフェニル)エタン-1,2-ジアミン(793mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(611mg) を淡黄色油状物として得た。

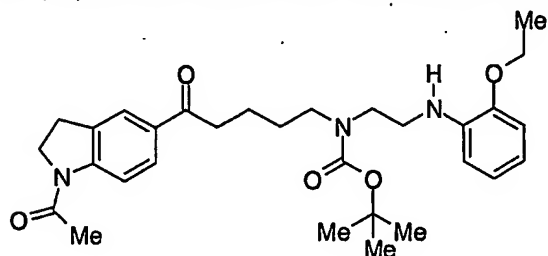
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 1.63 (1H, br.s), 1.66-1.75 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 2.92-2.98 (2H, m), 3.23-3.33 (4H, m), 3.44 (2H, br.s), 3.54 (2H, s),

20

3.74 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 4.05 (2H, br.s), 6.63 (2H, br.s), 6.74 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s).

# 参考例 171

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル

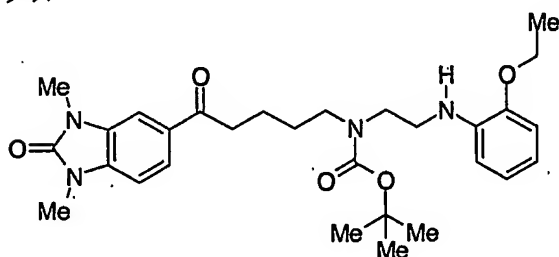


参考例 11 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロ  
ロペンタン-1-オン(560mg) および N-(2-エトキシフェニル)エタン-1,2-ジアミン  
(793mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (695mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 1.62 (1H, br.s), 1.67-1.74 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.93-2.97 (2H, m), 3.21-3.25 (4H, m), 3.31 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, br.s), 4.04 (2H, br.s), 4.12 (2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, br.s), 6.74 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

# 参考例 172

5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル



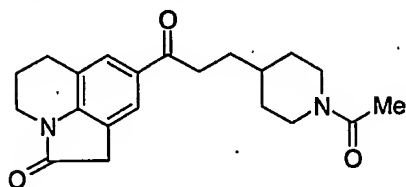
参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベ

ンゾイミダゾール-2-オン(562mg) および N-(2-エトキシフェニル)エタン-1,2-ジアミン(793mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(670mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.47 (9H, s), 1.63 (1H, br. s), 1.71-1.80 (4H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.27-3.33 (4H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.46 (6H, s), 4.04 (2H, br. s), 6.63 (2H, br. s), 6.74 (1H, d, J = 7.3Hz), 6.84 (1H, t, J = 7.3Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.0Hz).

### 参考例 173

8-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン



3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパン酸 13.8g ジクロロメタン(50ml) 懸濁液に塩化チオニル(5.6ml) を氷冷下滴下した。同温下 30 分間攪拌後、減圧濃縮し残渣にヘキサン 30ml を加え晶出した結晶をろ取り乾燥した。得られた対応する酸クロリドおよび 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(10g)の 1,2-ジクロロエタン(50ml) 懸濁液に、水冷下、塩化アルミニウム(28g) を少量ずつ加えた。室温で 30 分攪拌後、反応溶液を氷(200g) に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化することにより、表題化合物を融点 119-120℃の淡黄色結晶(8.0g)として得た。

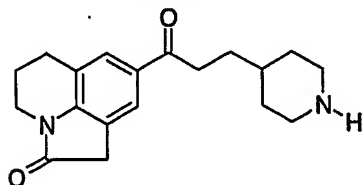
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08-1.24 (2H, m), 1.55-1.81 (5H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.53 (1H, d, t, J = 2.5, 13Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.7Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.03 (1H, d, t, J = 2.5, 13Hz), 3.56 (2H, s), 3.75 (2H, t, J = 6.7Hz), 3.80 (1H, d, J = 7.5Hz), 4.61 (1H, d,

$J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1713, 1634, 1341, 1152.

#### 参考例 174

8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノ  
5 リン-2(1H)-オン



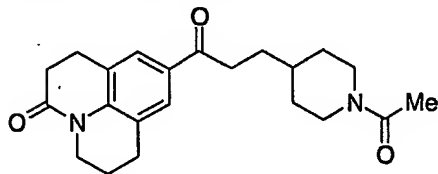
参考例 173 で得た 8-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒ  
ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(7.5g) に濃塩酸(150ml) を加え、  
120℃で5時間攪拌した。塩酸を減圧下留去した後、1 規定水酸化ナトリウム水  
10 溶液で pH=12 とし、酢酸エチル(100ml) で3回抽出した。有機層を無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、表題化合物を融点 128-  
129℃の淡黄色結晶(3.48g)として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (1H, d, t,  $J = 4, 12\text{Hz}$ ), 1.17 (1H, d, t,  $J$   
= 4, 12Hz), 1.42-1.46 (1H, m), 1.65-1.81 (5H, m), 2.04 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),  
15 2.58 (2H, d, t,  $J = 2, 12\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J =$   
7Hz), 3.07 (2H, br, d,  $J = 12\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ),  
7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 1708, 1660, 1603, 1339, 1156.

#### 参考例 175

20 9-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-  
1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン



3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパン酸(13.8g) および 2,3,6,7-テトラヒド

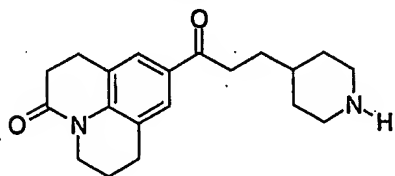
ロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン(10.8g) を用いて、参考例 172 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 130-131℃の無色結晶(15.5g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09-1.28 (2H, m), 1.55-1.82 (5H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.53 (1H, d, t, J = 2.5, 12.7Hz), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.85 (2H, t, J = 6Hz), 2.93-2.98 (4H, m), 3.03 (1H, d, t, J = 2.5, 12.7Hz), 3.82 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.90 (2H, t, J = 6Hz), 4.61 (1H, d, J = 13Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1671, 1634, 1360, 1160, 972.

#### 10 参考例 176

9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン



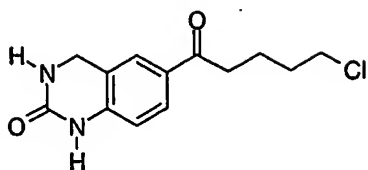
参考例 175 で得た 9-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-2, 3, 6, 7-  
15 テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン(15g) を用いて、参考例 173 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 81-82℃の淡黄色結晶(8.9g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (1H, d, t, J = 4, 12Hz), 1.17 (1H, d, t, J = 4, 12Hz), 1.41-1.48 (1H, m), 1.65-1.70 (4H, m), 1.73 (1H, br. s),  
20 1.94-2.00 (2H, m), 2.58 (2H, d, t, J = 2, 12Hz), 2.68 (2H, t, J = 6.7Hz), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.92-2.96 (4H, m), 3.07 (2H, br, d, J = 12Hz), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3442, 2905, 1673, 1588, 1361, 1164.

#### 参考例 177

25 6-(5-クロロペンタノイル)-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン



3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン(4.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(8.37g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶(3.9g)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.73 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.38 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.44 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$  として

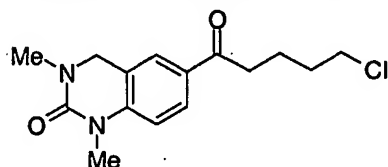
計算値 : C, 58.54; H, 5.67; N, 10.50.

- 10 実験値 : C, 58.47; H, 5.51; N, 10.39.

MS  $m/z$ : 267  $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 178

6-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン



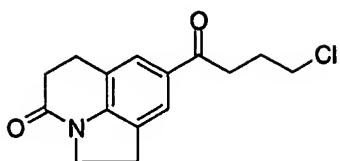
- 15 1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン(4.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(6.46g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶(3.5g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91-1.87 (4H, m), 2.99-2.94 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.61-3.57 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J =$

- 20 8.4Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$ ).

参考例 179

8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン



1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(20.0g) および 5-クロロバレリルクロリド(17.8ml) を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物(23.0g)を融点123-124℃の無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (2H, quintet,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.72 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.24 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 7.75 (1H, s).

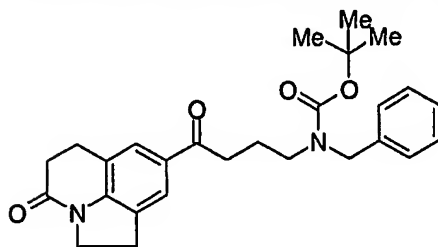
元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  として

- 10 計算値: C, 64.87; H, 5.81; N, 5.04.

実験値: C, 64.88; H, 5.72; N, 4.91.

参考例180

ベンジル[4-オキソ-4-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル



15

参考例179で得た 8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) およびベンジルアミン(1.16g) を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(526mg)を淡黄色油状物として得た。

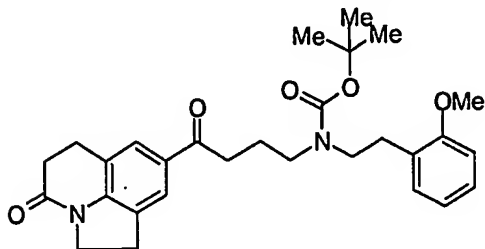
- 20  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-2.95 (2H, m), 3.11 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.15-3.40 (4H, m), 4.13 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.45 (2H, s), 7.20-7.40 (5H, m), 7.64 (1H, s),



7.68 (1H, s).

参考例 181

2-(2-メトキシフェニル)エチル[4-オキソ-4-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル

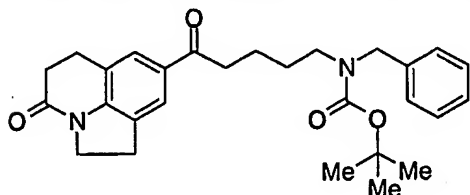


参考例 179 で得た 8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(1.63g) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(797mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 5.2Hz), 2.75-2.95 (4H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.2Hz), 3.15-3.45 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 5.8Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s).

参考例 182

ベンジル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) およびベンジルアミン(550mg) を用いて、

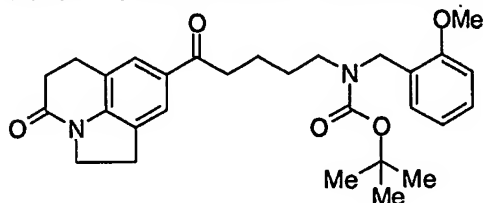
参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(498mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.90 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.71 (2H, t, J

= 7.4Hz), 2.80-3.35 (8H, m), 4.00-4.50 (4H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

### 参考例 183

2-メトキシベンジル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
5 [3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

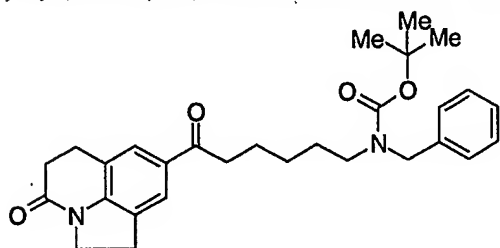


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2-メトキシベンジルアミン(704mg)  
を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(524mg) を淡  
10 黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.80 (4H, m), 1.41 (9H, s), 2.71 (2H, t, J  
= 7.6Hz), 2.80-3.40 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.00-4.50 (4H, m), 6.80-7.00  
(2H, m), 7.05-7.30 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

### 参考例 184

15 ベンジル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノ  
リン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



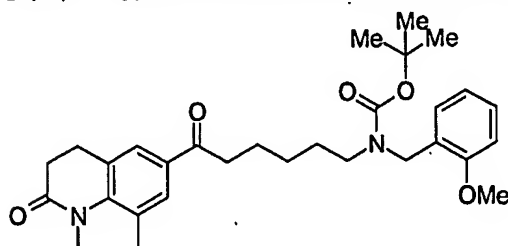
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) およびベンジルアミン(643mg) を用いて、  
20 参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(554mg) を淡黄色油状物  
として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.80 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.71 (2H, t, J

= 7.6Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.10-3.30 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 8.8Hz), 4.42 (2H, s), 7.15-7.40 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

# 参考例 185

- 5 2-メトキシベンジル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

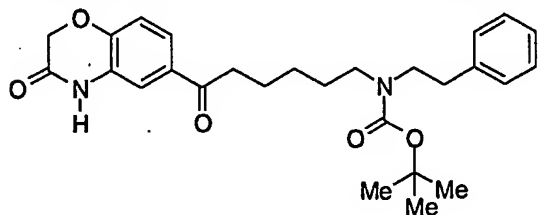


- 参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg)および 2-メトキシベンジルアミン(704mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(486mg)を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.60 (4H, m), 1.42 (9H, s), 2.72 (2H, quintet, J = 7.5Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.10-3.30 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.40-4.50 (2H, m), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

# 参考例 186

6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル



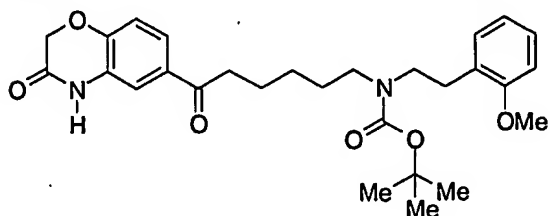
参考例 8 で得た 6-(6-ブロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オ

ン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(800mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(842mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.85 (6H, m), 1.47 (9H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.90-9.25 (1H, br).

#### 参考例 187

2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

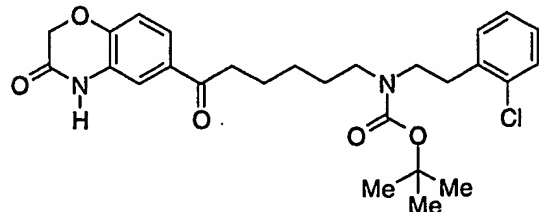


10 参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(1.00g) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(925mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(974mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.85 (6H, m), 1.46 (9H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.80-7.25 (5H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.90-9.30 (1H, br).

#### 参考例 188

2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル



20

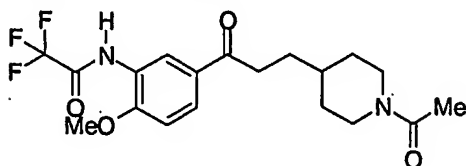
参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(1.00g) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(952mg) を用いて、参考例

19と同様の操作を行うことにより、表題化合物(974mg)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.85 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.80-3.25 (6H, m), 3.35-4.45 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.95-7.40 (5H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 9.00-9.40 (1H, br).

#### 参考例 189

N-{5-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-2-メトキシフェニル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

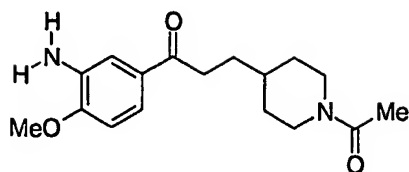


3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピオン酸(10.0g)を塩化チオニル(30ml)に室温にて少量ずつ加えた。室温で30分攪拌後、塩化チオニルを減圧下留去し、3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピオニルクロリドの粗成績体を得た。該粗成績体および2,2,2-トリフルオロ-N-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(10.0g)の1,2-ジクロロエタン(50ml)懸濁液に、塩化アルミニウム(20g)を室温にて少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌後、反応溶液を氷(200g)に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)にて精製し、溶媒を留去することにより、表題化合物を融点 77-79℃の無色結晶(8.83g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.30 (3H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.53 (1H, tt, J = 12.8, 2.8Hz), 2.90-3.05 (3H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.50-4.70 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.2Hz), 8.50-8.65 (1H, br), 8.95 (1H, d, J = 2.2Hz).

#### 参考例 190

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-1-プロパノン



- 参考例 1 8 9 で得た N-[5-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロパノイル]-2-メトキシフェニル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3.00g) の飽和炭酸カリウム水溶液(20ml)、水(10ml)、およびメタノール(30ml)懸濁液を室温で5時間攪拌した。メタノールを減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物を融点 101-103℃の無色結晶(1.57g)として得た。

- $^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.25 (3H, m), 1.45-1.85 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.52 (1H, tt,  $J = 12.8, 3.0\text{Hz}$ ), 2.85-3.10 (3H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, br), 4.50-4.70 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (2H, m).

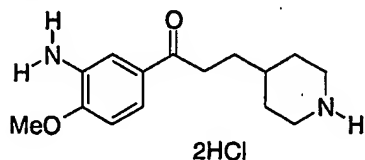
元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  として

計算値: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20.

実験値: C, 66.83; H, 7.73; N, 9.18.

- 15 参考例 1 9 1

1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1-プロパノン 2 塩酸塩



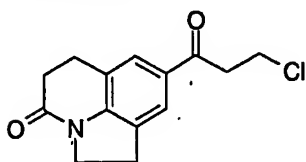
- 参考例 1 9 0 で得た 3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-1-プロパノン(500mg) の濃塩酸(10ml) 溶液を 130℃にて6時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣を濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで順次洗浄した。得られた結晶を風乾することにより、表題化合物を融点 210℃(分解) の無色結晶(544mg)として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 1.75-

1.90 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.97 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.15-3.25 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.00-9.50 (2H, br), 7.20 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.80-7.90 (2H, m), 8.75-9.25 (3H, br).

参考例 192

- 5 8-(3-クロロプロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン

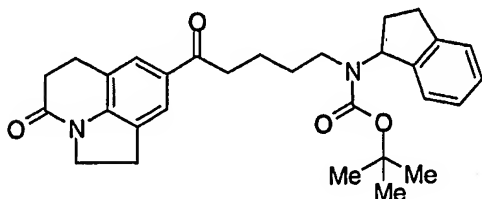


- 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(10.0g) および 3-クロロプロパノイルクロリド(6.06ml) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行う  
10 ことにより、表題化合物(12.0g) を融点 154-155℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.23 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 3.39 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.91 (2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

参考例 193

- 15 (±)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



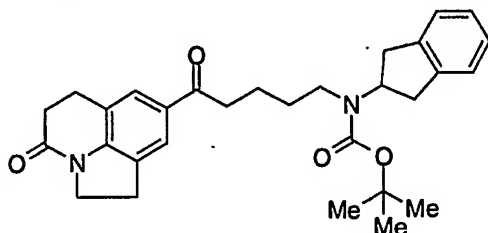
- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
20 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および(±)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミン(683mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(332mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.10 (13H, m), 2.60-3.10 (12H, m), 3.10-

3.30 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m),  
7.60-7.80 (3H, m).

参考例 194

2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒド  
5 ロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

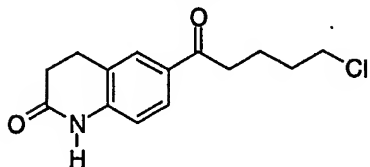


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルア  
ミン(683mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (461mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (2H,  
m), 2.72 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.30 (11H, m), 3.50-3.65 (1H, m),  
4.00-4.20 (3H, m), 7.05-7.20 (4H, m), 7.60-7.75 (2H, m).

参考例 195

15 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン



3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(2.94g) および塩化 5-クロロペンタノイル  
(3.7g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点  
145-146℃の無色結晶(1.59g)として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.94 (4H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.4Hz),  
2.96 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.59 (2H, t, J =  
6.4Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.82 (1H, s),

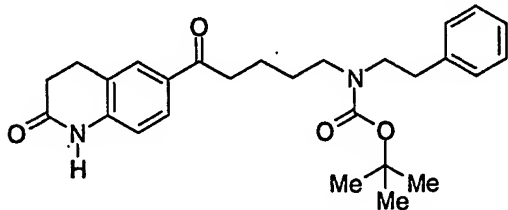


9.28 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3273, 1680, 1604, 1361, 1314, 1227, 1145.

参考例 196

- 5 5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

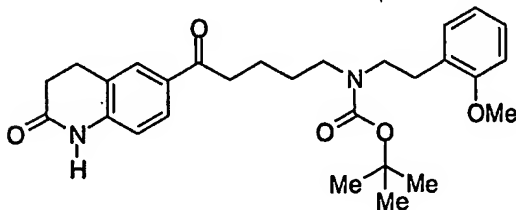


参考例 195 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(399mg) および 2-フェニルエチルアミン(454mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(530mg) を淡黄色油状物として得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.75-2.86 (2H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7Hz), 3.08-3.24 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 6Hz), 7.80 (1H, s), 9.09 (1H, br).

参考例 197

- 15 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



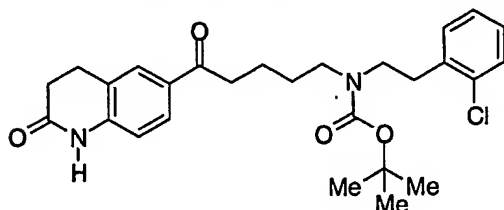
- 20 参考例 195 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(399mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(567mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(638mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.72 (4H, m), 2.68 (2H, t, J

= 8Hz), 2.78-2.88 (2H, m), 2.89-2.97 (2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.08-3.28 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.82 (3H, s) 6.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 6Hz), 7.80 (1H, s) 9.31 (1H, br).

# 5 参考例 198

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

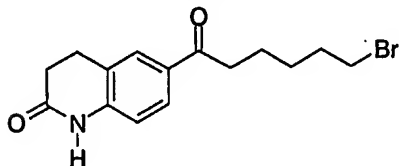


参考例 195 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (399mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン (584mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (682mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.91-3.01 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.12-3.25 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 7.3Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7Hz), 7.80 (1H, d, J = 6Hz), 7.81 (1H, s) 9.01 (1H, br).

# 参考例 199

6-(6-ブロモヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン



3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (2.94g) および塩化 6-ブロモヘキサノイル (5.1g) を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 116-117℃ の無色結晶 (1.62g) として得た。

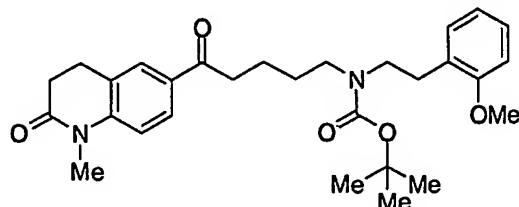
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.57 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 1.88-1.96

(2H, m), 2.69 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 9.51 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3192, 3055, 1679, 1593, 1367, 1321, 1254.

# 5 参考例 200

2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

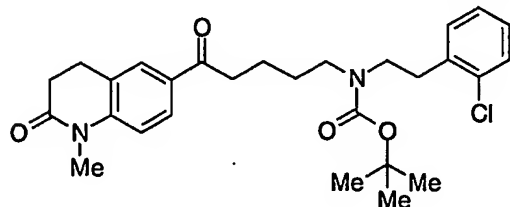


参考例 154 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(224mg)および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(266mg)を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(230mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.77-2.88 (2H, m), 2.96 (4H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.12-3.24 (2H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.06-7.21 (2H, m), 7.78 (1H, s) 7.87 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

# 参考例 201

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



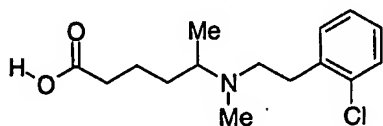
参考例 154 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリ

ン-2(1H)-オン(224mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(274mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(244mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.76 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.92-2.98 (6H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 7Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.14-7.28 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 8Hz).

#### 参考例 202

(±)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサン酸



10

300ml の 4 ロフラスコに 5-オキソヘキサン酸エチル 4.75g(30mmol)を仕込み、THF100ml を加えて溶解した。室温下 N-メチル-2-(2-クロロフェニル)エチルアミン 5.1g(30mmol)を加え、更に NaBH(OAc)<sub>3</sub> 8.3g(39mmol)を加えた。室温下一夜攪拌後、濃縮し残渣に 6%重曹水各 50ml を加えて中和した。遊離した油状物を酢酸エチル(50ml×2) で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥ののち濃縮することによって(±)-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサン酸 5-エチルを淡黄色油状物(6.38g)として得た。

15

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.19-1.28 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.44-1.52 (1H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.29 (3H, s), 2.51-2.69 (3H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0Hz), 7.12-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.6, 1.5Hz).

20

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1735, 1652, 1476, 1249, 1177, 1053, 752.

100ml のナス型コルベンに(±)-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサン酸 5-エチル 6.2g (20mmol)を仕込み、EtOH (10ml)を加えて溶解した。室温下水 10ml に溶解した KOH 1.35g(24mmol)を加えた。室温下 16 時間攪拌後 EtOH を留去し、残渣に 6N-塩酸 4ml(24mmol)を加えて中和したのち濃縮乾固し、

25

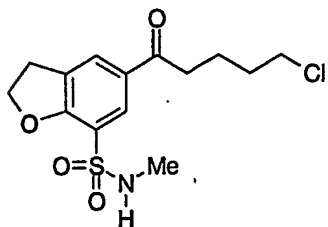
残渣に EtOH20ml を加えて溶解した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固することによって表題化合物を淡黄色油状物(6.16g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.41-1.51 (1H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.99-2.01 (1H, m), 2.24-2.41 (2H, m), 2.61 (3H, s),  
5 2.92-3.04 (3H, m), 3.20 (2H, t, J = 8.3Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 9.35 (1H, br).

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 3418, 1718, 1630, 1476, 1398, 1053, 757.

#### 参考例 203

5-(5-クロロペンタノイル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホン  
10 アミド



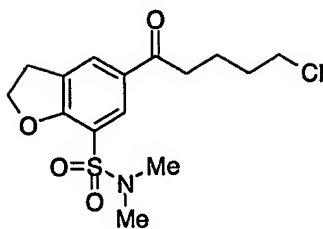
参考例 69 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン  
ン-7-スルホニル(5.06g) および 40%メチルアミン-メタノール溶液(2.6g)を用い  
て参考例 66 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 120-121℃の無  
15 色結晶(4.82g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-1.92 (4H, m), 2.66 (3H, d, J = 5.4Hz),  
2.98-3.01 (2H, m), 3.35 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.57-3.60 (2H, m), 4.78 (1H,  
q, J = 5.4Hz), 4.88 (2H, t, J = 8.8Hz), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3326, 1664, 1603, 1586, 1480, 1383, 1357, 1328, 1266,  
20 1161, 1115, 868, 579.

#### 参考例 204

5-(5-クロロペンタノイル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スル  
ホンアミド



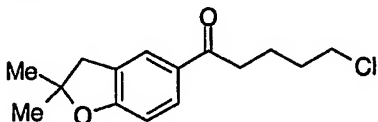
参考例 6 9 で得た塩化 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン  
 ン-7-スルホニル(5.06g) およびジメチルアミン(3ml) を用いて、参考例 6 6 と  
 同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 113-114℃の無色結晶(4.93g)と  
 5 して得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84-1.93(4H, m), 2.84 (6H, s), 2.96-3.00 (2H,  
 m), 3.33 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.57-3.60 (2H, m), 4.83 (2H, q, J = 5.4Hz),  
 8.03 (1H, s), 8.18 (1H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1681, 1603, 1479, 1462, 1422, 1340, 1264, 1154, 1119,  
 10 956, 710, 583.

#### 参考例 2 0 5

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)ペンタン-1-  
 オン



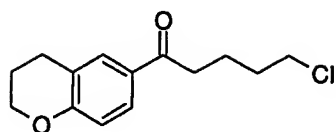
15 2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン(3.0g) および 5-クロロバレリルク  
 ロリド(3.4g)を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
 微黄色油状物(3.6g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (6H, s), 1.83-1.92 (4H, m), 2.91-2.95 (2H,  
 m), 3.04 (2H, s), 3.56-3.59 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.79 (1H,  
 20 d, J = 8.8Hz), 7.81 (1H, s).

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1607, 1490, 1441, 1372, 1245, 1225, 1094, 868

#### 参考例 2 0 6

5-クロロ-1-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)ペンタン-1-オン



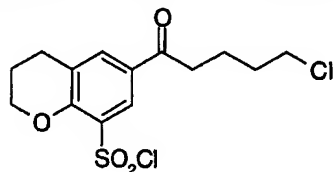
クロマン(5.40g) および 5-クロロバレリルクロリド(6.82g)を用いて、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を微黄色油状物(7.9g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83-1.91 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.91-2.96 (2H, m), 3.58 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ).

IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1606, 1577, 1499, 1317, 1247, 1162, 1133, 1118, 1060, 1005, 821.

#### 10 参考例 207

塩化 6-(5-クロロ ペンタノイル)クロマン-8-スルホニル



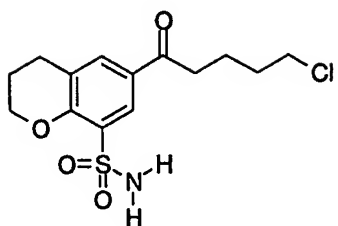
参考例 206 で得た 5-クロロ-1-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)ペンタン-1-オン(5.1g)を用いて、参考例 65 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(3.57g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.94 (4H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.93-3.00 (4H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1686, 1600, 1567, 1485, 1371, 1278, 1258, 1172, 1132, 1002, 579, 557.

#### 参考例 208

6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンズルホンアミド



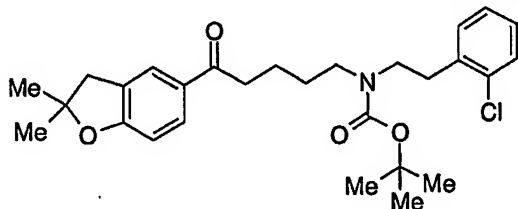
参考例 207 で得た塩化 6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンズルホニル (3.5g) を用いて、参考例 66 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 168-169℃ の無色結晶 (2.9g) として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67-1.80 (4H, m), 1.97 (2H, t,  $J = 5.3\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, t,  $J = 5.3\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, s), 7.94 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

- IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3376, 3272, 1695, 1599, 1482, 1459, 1419, 1309, 1244,  
10 1137, 906, 744.

#### 参考例 209

5-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



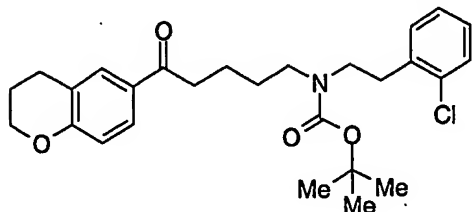
- 15 参考例 205 で得た 5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)ペンタン-1-オン (543mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン (778mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を微黄色油状物 (612mg) として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.49 (6H, s), 1.51-1.72 (4H, m),  
20 2.85-3.00 (4H, m), 3.03 (2H, s), 3.07-3.25 (2H, m), 3.41 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J = 9.1\text{Hz}$ ), 7.12-7.34 (4H, m), 7.80 (2H, br.s).

#### 参考例 210



5-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

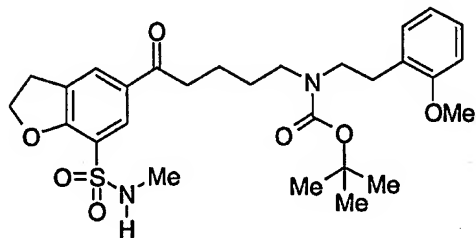


参考例 206 で得た 5-クロロ-1-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)ペンタン-  
5 1-オン(505mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(778mg) を用いて、参  
考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を微黄色油状物(793mg)と  
して得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.01 (2H, t, J  
= 6Hz), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.85-3.01 (4H, m), 3.07-3.23 (2H, m),  
10 3.41 (2H, t, J = 7Hz), 4.23 (2H, q, J = 5.3Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.1Hz),  
7.12-7.34 (4H, m), 7.70 (2H, br.s).

#### 参考例 211

5-{7-[(メチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オ  
キソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



15

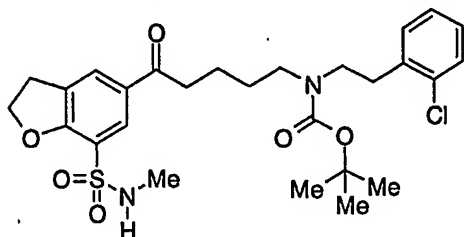
参考例 203 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベン  
ゾフラン-7-スルホンアミド(664mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミ  
ン(762mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
無色油状物(864mg)として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.50-1.73 (4H, m), 2.65 (3H, d, J  
= 5.4Hz), 2.82 (2H, br.s), 2.95 (2H, br.s), 3.08-3.23 (2H, m), 3.31-3.37

(4H, m), 3.83 (3H, s), 4.81 (1H, q,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.86 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ).

# 参考例 2 1 2

- 5 5-{7-[(メチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

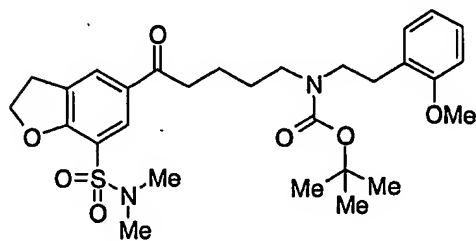


- 参考例 2 0 3 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (664mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン (778mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 87-88℃の無色結晶 (890mg) として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.50-1.73 (4H, m), 2.66 (3H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 2.95 (4H, br.s), 3.08-3.27 (2H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 4.78 (1H, q,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.87 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.13-7.29 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ).

# 参考例 2 1 3

- 5-{7-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



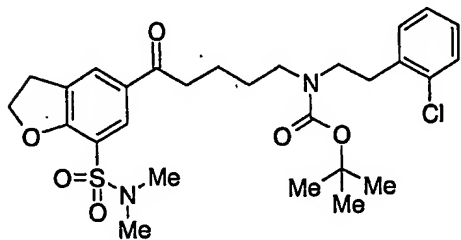
- 参考例 2 0 4 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-

ベンゾフラン-7-スルホンアミド(692mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(762mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物(875mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.50-1.73 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 2.83(6H, s), 2.94 (2H, br.s), 3.08-3.23 (2H, m), 3.29-3.51 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.82 (2H, t, J = 8.8Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 7.09-7.21 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.5Hz).

#### 参考例 214

2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{7-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル

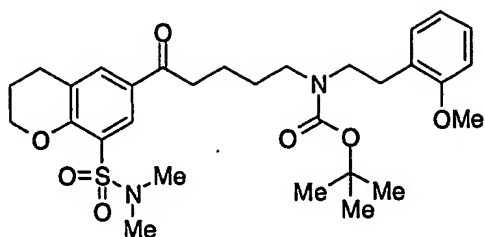


参考例 204 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド(692mg)および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(778mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 86-87℃の無色結晶(960mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.50-1.73 (4H, m), 2.84 (6H, s), 2.95 (4H, br.s), 3.08-3.25 (2H, m), 3.32 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.5Hz), 4.82 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.13-7.29 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.4Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.4Hz).

#### 20 参考例 215

5-[8-(アミノスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

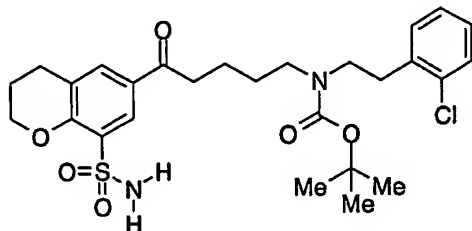


参考例 208 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンズルホンアミド (664mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(762mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (650mg) として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 1.51-1.70 (4H, m), 2.11 (2H, br.s), 2.79-2.89 (6H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.33 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.82 (3H, s), 4.47 (2H, t, J = 5.1Hz), 5.29 (2H, s), 6.83-6.88 (2H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.27 (1H, s).

参考例 216

- 10 5-[8-(アミノスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



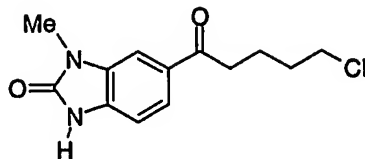
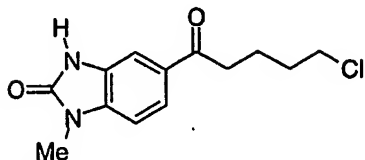
参考例 208 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンズルホンアミド (664mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(778mg) を用いて、参考例 1

- 15 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物 (677mg) として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (9H, s), 1.51-1.71 (4H, m), 2.12 (2H, br.s), 2.89-2.93 (6H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 3.39 (2H, br.s), 4.47 (2H, t, J = 5.1Hz), 5.23 (2H, s), 7.13-7.34 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.27 (1H, s).

- 20 参考例 217

5-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-

オンおよび 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

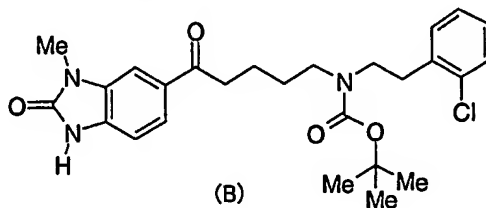
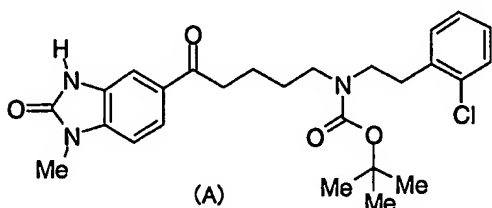


1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(4.45g) および 5-クロロ  
5 バレリルクロリド(5.58g)を用いて、参考例1と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物の混合物(1.5:1)を無色結晶(5.5g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67-1.81 (4H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.30  
(3H×3/5, s), 3.32 (3H×2/5, s), 3.61-3.69 (2H, m), 7.03 (1H×2/5, d, J  
= 8.3Hz), 7.14 (1H×3/5, d, J = 8.3Hz), 7.49 (1H×3/5, d, J = 1.5Hz),  
10 7.64 (1H×2/5, d, J = 1.5Hz), 7.69 (1H×2/5, dd, J = 8.3, 1.5Hz), 7.73  
(1H×3/5, dd, J = 8.8, 1.5Hz), 11.09 (1H×3/5, s), 11.23 (1H×2/5, s).

#### 参考例 2 1 8

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイ  
ミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (A) および  
15 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイ  
ミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (B)



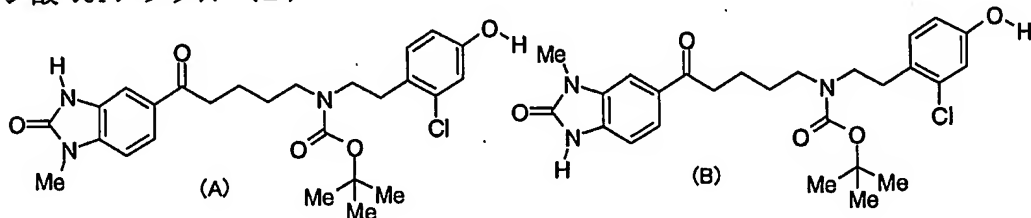
参考例 2 1 7 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベン  
ゾイミダゾール-2-オンおよび 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒド  
20 ロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの混合物(1.6g) および 2-(2-クロロフェニル)  
エチルアミン(2.33g)を用いて、参考例19と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物を融点 121-122℃の無色結晶(1-メチル体 (A): 1.0g)と微黄色油状物  
(3-メチル体 (B): 645mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (1-メチル体 (A) ; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.52-1.76 (4H, m), 2.97 (4H, br.s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.42 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.45 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.16-7.33 (4H, m), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.8Hz), 10.76-10.84 (1H, m).

- 5 <sup>1</sup>H NMR (3-メチル体 (B) ; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.52-1.76 (4H, m), 2.95-3.01 (4H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.42 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.48 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.16-7.34 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.0Hz), 10.65 (1H, br.s).

#### 参考例 2 1 9

- 10 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (A) および 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (B)



15

- 参考例 2 1 7 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの混合物 (1.6g) および 4-(2-アミノエチル)-3-クロロフェノール 臭化水素酸塩 (3.3g) を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行
- 20 うることにより、表題化合物として、微黄色油状物 (1-メチル体 (A) : 428mg) と融点 157-158℃ の無色結晶 (3-メチル体 (B) : 290mg) を得た。

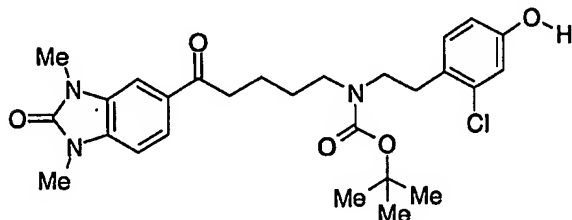
- <sup>1</sup>H NMR (1-メチル体 (A) ; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51 (2H, br.s), 1.62-1.72 (2H, m), 2.84-2.91 (4H, m), 3.03-3.12 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 7.1Hz), 3.45 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.92 (1H, br.s), 6.97 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.67 (1H, br.s), 7.72 (1H,
- 25

br.s), 7.77 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 10.08-10.23 (1H, m).

$^1\text{H}$  NMR (3-メチル体 (B); 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (9H, s), 1.45-1.58 (4H, m), 2.74 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.05-3.17 (2H, m), 3.27 (2H, br.s), 3.32 (3H, s), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.04 (2H, br.d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, br.s), 7.69 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 9.66 (1H, s), 11.22 (1H, s).

#### 参考例 2 2 0

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-  
10 プチル

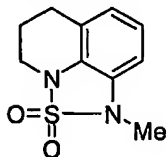


参考例 1 0 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(562mg)および 4-(2-アミノエチル)-3-クロロフェノール 臭化水素酸塩(1.1g) を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行うことにより、  
15 表題化合物を微黄色油状物(272mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (9H, s), 1.60 (2H, br.s), 1.68-1.74 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.00 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, br.s), 3.46 (6H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, br.s), 6.95-7.24 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7\text{Hz}$ ).

#### 20 参考例 2 2 1

1-メチル-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン 2,2-ジ  
オキシド

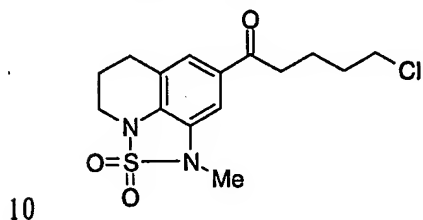


5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン 2,2-ジオキシドを用いて、参考例 1 3 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 103-104℃の褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (2H, quintet, J = 6.2 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.25 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.6 Hz).

#### 参考例 2 2 2

5-クロロ-1-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノン



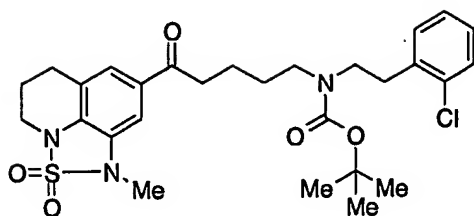
参考例 2 2 1 で得た 1-メチル-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン 2,2-ジオキシドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 99-100℃の淡赤色結晶として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89 (4H, t, J = 2.8 Hz), 2.21 (2H, quintet, J = 5.6 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.21 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.24 (1H, s), 7.44 (1H, s).

#### 参考例 2 2 3

20 2-(2-クロロフェニル)エチル [5-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



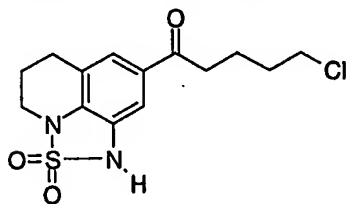


- 参考例 2 2 2 で得た 5-クロロ-1-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用い、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, br), 1.53-1.71 (4H, m), 2.19 (2H, quintet, J = 5.6 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.94 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.75 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (1H, s).

10 参考例 2 2 4

5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノン

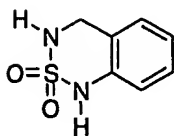


- 5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン 2,2-ジオキシド および 5-クロロパレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 118-119℃の淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74 (4H, m), 2.06 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.77 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.53 (1H, s), 11.58 (1H, s).

20 参考例 2 2 5

3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン 2,2-ジオキシド

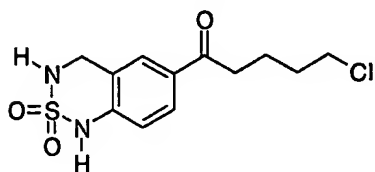


2-アミノベンジルアミンを用い、参考例 1 2 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 178-180℃の淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.40 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.11-7.32 (3H, m), 10.16 (1H, s).

#### 参考例 2 2 6

5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノン

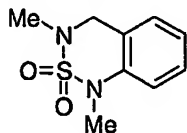


10 参考例 2 2 5 で得た 3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン 2,2-ジオキシドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 116-117℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, s), 10.81 (1H, s).

#### 参考例 2 2 7

1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン 2,2-ジオキシド

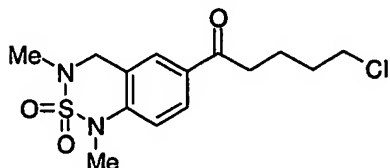


参考例 2 2 5 で得た 3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン 2,2-ジオキシドを用い、参考例 1 2 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 59-60℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.04 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 9.4 Hz).

## 参考例 2 2 8

5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチア  
ジアジン-6-イル)-1-ペンタノン

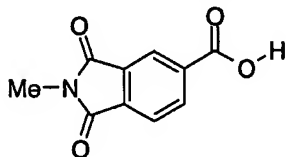


- 5 参考例 2 2 7 で得た 1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン  
2,2-ジオキシドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物を融点 78-79℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75 (4H, m), 2.67 (3H, s), 3.03 (2H, t, J =  
5.4 Hz), 3.32 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.74 (2H, s), 7.15 (1H,  
10 d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz).

## 参考例 2 2 9

2-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボン酸

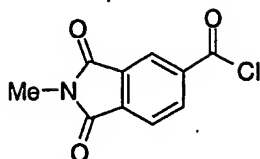


- トリメリト酸無水物(30g) のテトラヒドロフラン(100ml) 溶液にメチルアミン水  
15 溶液(50ml) を加えた。室温で 1 5 分攪拌後、常圧下加熱することにより溶媒を  
留去した。残渣に 1 規定塩酸を加えて pH を 1 とし、析出物を濾取し、水、エタ  
ノールおよびジエチルエーテルで順次洗浄した。さらに風乾させることにより、  
表題化合物を融点 226-232℃無色結晶(11.6g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.06 (3H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19  
20 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 8.00-10.00 (1H, br).

## 参考例 2 3 0

塩化 2-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボニル

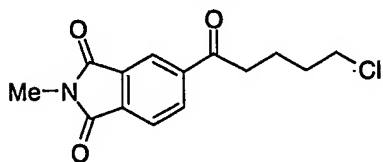


参考例 229 で得た 2-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボン酸 (9.2g) およびジメチルホルムアミド (触媒量) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液にオキザリルクロリド (5.86ml) を室温にて滴々加えた。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより、表題化合物を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.06 (3H, s), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz).

### 参考例 231

- 10 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



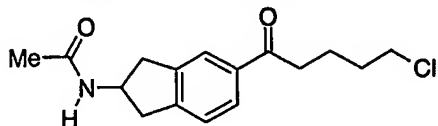
本化合物の合成は Y. Tamaru らの方法 (Tetrahedron Lett. 1985, 26(45), 5529) に準じて行った。すなわち、Zn-Cu カップル (4.6g) および 1-クロロ-4-ヨードブタン (10.0g) のトルエン (60ml) およびジメチルホルムアミド (6ml) 溶液を窒素雰囲気下 60℃ で 3 時間攪拌した。次に参考例 230 で得た塩化 2-メチル-1,3-ジオキソ-5-イソインドリンカルボニル (6.82g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.4g) のトルエン (30ml) 懸濁液を先の溶液に室温にて加えた。室温で 1 時間攪拌後、水で反応をクエンチし、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出後、1 規定塩酸、水、炭酸カリウム水、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物を融点 97-98℃ の無色結晶 (5.15g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25-

8.40 (2H, m).

参考例 2 3 2

N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミド

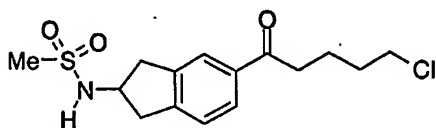


- 5 N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアミドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 106-108℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75 (4H, m), 1.79 (3H, s), 2.77 (2H, dd, J = 10.8, 3.0 Hz), 3.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.21 (2H, dd, J = 11.2, 5.2 Hz),  
10 3.69 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.46 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.80 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.4 Hz).

参考例 2 3 3

N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミド



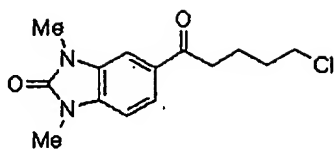
15

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、参考例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 71-72℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.86 (4H, m), 2.96 (4H, m), 3.01 (3H, s),  
20 3.35 (2H, dd, J = 10.8, 4.6 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.2 Hz), 4.29 (1H, m), 5.21 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.79 (2H, m).

参考例 2 3 4

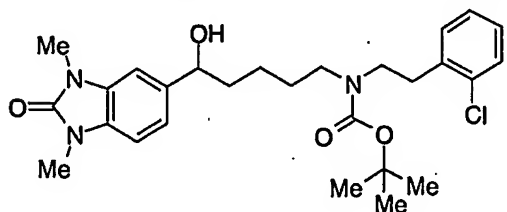
5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (参考例 10 の化合物)



1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 25.00 g を アセト  
ニトリル 250 mL に溶解し、5-クロロバレリルクロリド 25.9 mL (1.3 当量)、  
塩化亜鉛 4.20 g (0.2 当量)を添加した。80℃で 6 時間攪拌後、反応液を減圧  
5 濃縮した。酢酸エチル 250 mL、水 250 mL を添加して分液した。有機層を 水  
125 mL で 2 回洗浄後、減圧濃縮して淡黄褐色結晶 53.16 g を得た。エタノール  
125 mL を添加し、55℃に加温して結晶を溶解させた。ジイソプロピルエーテル  
375 mL を滴下して結晶化させ、25℃まで冷却後、同温度で 1 時間攪拌した。  
5℃以下に冷却して 1 時間攪拌後、結晶をろ取した。冷エタノール-ジイソプロ  
10 ピルエーテル(1:3) 125 mL で結晶を洗浄し、減圧乾燥して微黄褐色結晶として  
表題化合物を 27.16 g を得た。

#### 参考例 235

2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベン  
ゾイミダゾール-5-イル)-5-ヒドロキシペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル



15

参考例 60 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-  
ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(1.25g) のメタノール溶液(10ml)に、室温下テトラヒドロホウ酸ナ  
トリウム 95mg を加えた。室温下 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶  
15 液 20ml を加えた。遊離した油状物をクロロホルム(30ml×2)で抽出し硫酸マグネ  
シウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下に留去して、表題化合物を淡黄色油状物  
(1.25g)として得た。

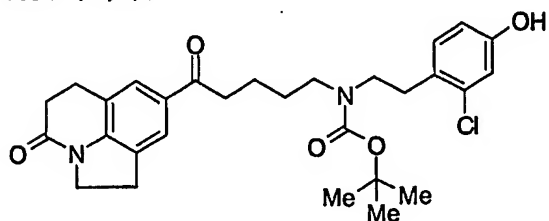
20

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21-1.52 (4H, m), 1.40 (9H, s), 1.63-1.90 (2H,

m), 2.92 (2H, br.s), 3.08-3.23 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 3.36 (6H, s), 4.68 (1H, br.s), 5.10-5.18 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.16-7.34 (4H, m).

### 参考例 2 3 6

- 5 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル

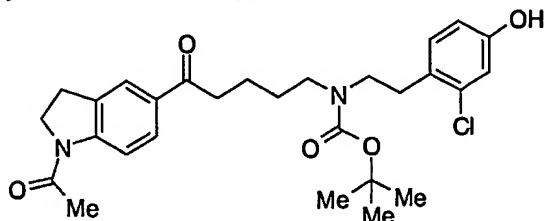


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
10 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(584mg) および 4-(2-アミノエチル)-3-クロロフェノール 臭化水素酸塩(1.1g) を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物(250mg)として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.51-1.73 (4H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85 (2H, br.s), 2.92 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J =$   
15 7.5Hz), 3.15-3.24 (4H, m), 3.36 (2H, br.s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 6.89-7.07 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s).

### 参考例 2 3 7

5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



20

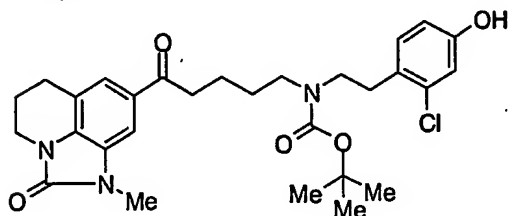
参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロロ  
ロペンタン-1-オン(560mg) および 4-(2-アミノエチル)-3-クロロフェノール 臭化

水素酸塩(1.1g)を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色油状物(320mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.51-1.72 (4H, m), 2.26 (3H, s),  
2.85 (2H, br.s), 2.95 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.15 (2H, br.s), 3.23 (2H, t,  
5 J = 8.0Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.0Hz), 4.11 (2H, t, J = 7.0Hz), 6.69 (1H,  
d, J = 6.3Hz), 6.90-7.07 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.0Hz),  
8.22 (1H, d, J = 8.0Hz).

#### 参考例 2 3 8

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テ  
10 トラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-8-イル)-5-オキソペンチル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル



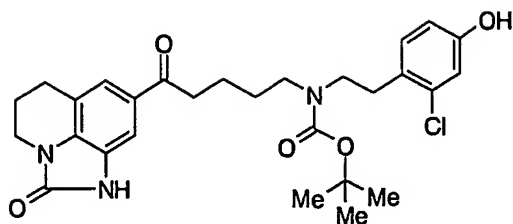
参考例 1 3 4 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミ  
ダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(460mg)および 4-(2-アミノエチル)-3-クロ  
15 ロフェノール 臭化水素酸塩(796mg)を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行う  
ことにより、表題化合物を淡黄色油状物(114mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 1.60 (2H, br.s), 1.66-1.75 (2H,  
m), 2.10-2.16 (2H, m), 2.84-3.00 (6H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.31-3.38  
(2H, m), 3.45 (3H, s), 3.82-3.89 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.83-  
20 7.02 (2H, m), 7.23 (1H, br.), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, s).

#### 参考例 2 3 9

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テ  
トラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル



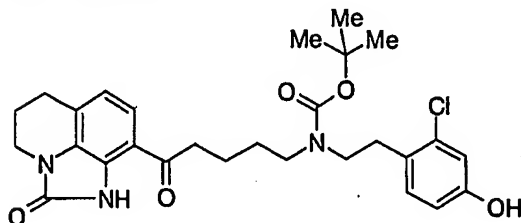


- 参考例 1 3 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ  
[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オン(439mg)および 4-(2-アミノエチル)-3-クロロフ  
エノール 臭化水素酸塩(796mg)を用いて、参考例 8 2 と同様の操作を行うこと  
5 により、表題化合物を淡黄色油状物(55mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.49-1.72 (4H, m), 2.13 (2H, br.s), 2.83-2.89 (6H, m), 3.08 (2H, br.s), 3.35 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.88 (2H, br.s), 6.88-7.02 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, br.s), 8.09 (1H, br), 9.95 (1H, s).

#### 10 参考例 2 4 0

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テ  
トラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル

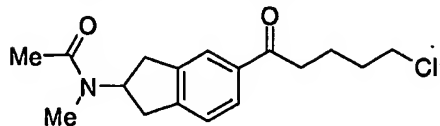


- 15 参考例 1 3 1 で得た 5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オン  
を用いて、参考例 1 および参考例 8 2 と同様の操作を行うことにより、表題化  
合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 1.56 (2H, br.s), 1.68 (2H, br.s),  
2.09-2.16 (2H, m), 2.84-2.90 (4H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.13 (2H,  
20 t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 6.88-  
7.04 (4H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, br.), 9.34 (1H, s).

#### 参考例 2 4 1

N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミド

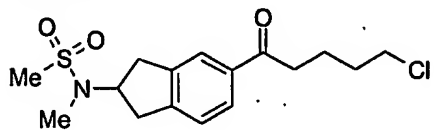


N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-メチルアセトアミドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
5 無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.06 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.18-3.22 (2H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 5.46 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.81 (2H, m).

参考例 2 4 2

10 N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミド

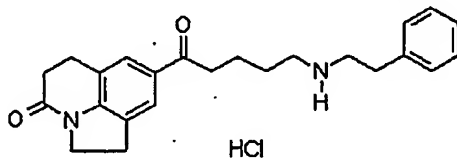


N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミドおよび 5-クロロバレリルクロリドを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
15 無色結晶として得た。

MS  $m/z$ : 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1

8-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



20

参考例 1 9 で得た 5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(3.00g) のエタノール(5ml) 溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液

(15ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエタノール-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物を融点 166-168 °C の無色結晶 (1.98g) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz),  
 5 2.90-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz),  
 7.20-7.40 (5H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.95-9.10 (2H, br).

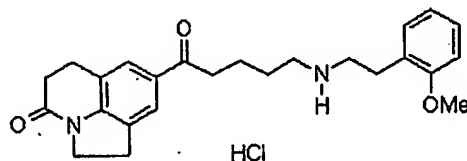
元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl として

計算値: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

実験値: C, 69.43; H, 7.06; N, 6.72.

## 10 実施例 2

8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラ  
 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 20 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-  
 15 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバ  
 ミン酸

tert-ブチル(1.16g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物(835mg) を融点 94-96°C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz),  
 20 2.85-3.15 (10H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t,  
 J = 8.4Hz), 6.91 (1H, dt, J = 7.3, 1.0Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6Hz),  
 7.15-7.30 (2H, m), 7.74 (2H, s), 8.95-9.15 (2H, br).

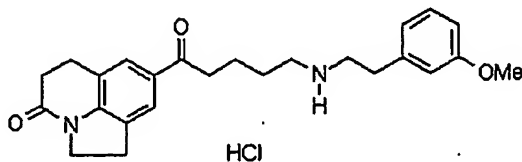
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 62.69; H, 7.36; N, 5.85.

25 実験値: C, 63.02; H, 7.15; N, 5.82.

## 実施例 3

8-(5-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 5 参考例 2 1 で得た 2-(3-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(3.02g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(2.32g) を融点 97-100℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz),  
10 2.85-3.20 (10H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 7.25 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.74 (2H, s), 9.15-9.35 (2H, br).

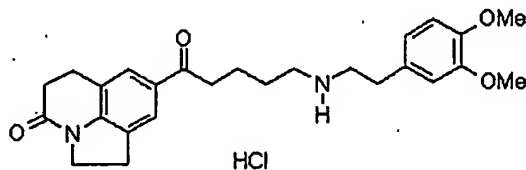
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.89; H, 7.29; N, 5.96.

- 15 実験値: C, 64.01; H, 7.01; N, 6.01.

## 実施例 4

8-(5-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

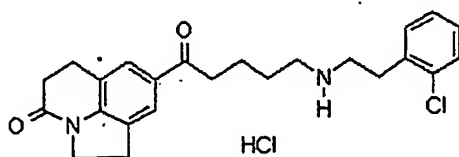


- 20 参考例 2 2 で得た 2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(408mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(290mg) を融点 175-176℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 6.90 (2H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 8.85-9.05 (2H, br).

# 5 実施例 5

8-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 23 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-  
10 テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(1.50g)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(989mg)を融点 128-130℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ),  
2.90-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.55 (4H, m), 7.73 (2H,  
15 s), 9.10-9.30 (2H, br).

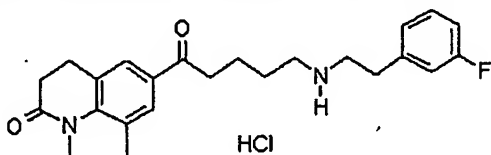
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 60.76; H, 6.59; N, 5.90.

実験値 : C, 61.15; H, 6.20; N, 5.77.

# 実施例 6

20 8-(5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラ  
ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 24 で得た 2-(3-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバ

ミン酸 tert-ブチル(1.40g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(905mg) を融点 172-173℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ),  
2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (3H, m), 7.50-  
5 7.65 (1H, m), 7.74 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

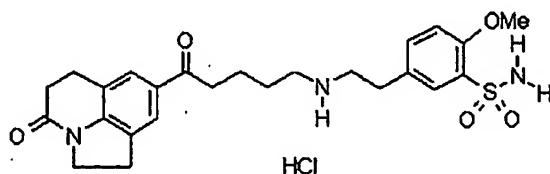
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 66.89; H, 6.55; N, 6.50.

実験値: C, 66.50; H, 6.21; N, 6.20.

#### 実施例 7

- 10 2-メトキシ-5-(2-[[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]アミノ]エチル)ベンゼンスルホンアミド  
塩酸塩



- 参考例 25 で得た 2-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]エチル[5-オキ  
15 ソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)  
ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(605mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物(325mg) を融点 145℃(分解)の無色結晶として得  
た。

- $^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.75 (4H, m), 2.60 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ),  
20 2.85-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 3.99 (2H, t,  
 $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.6$ ,  
2.2Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, s), 8.85-9.05 (2H, br).

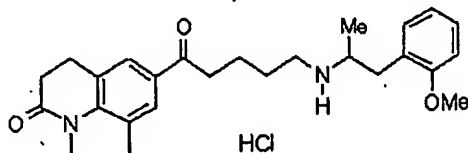
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.60; H, 6.35; N, 7.78.

- 25 実験値: C, 55.51; H, 6.50; N, 7.46.

## 実施例 8

8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]ペンタノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 5 参考例 26 で得た 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(641mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(438mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10 (3H, d, J = 6.2Hz), 1.60-1.90 (4H, m),  
10 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.20 (9H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz),  
3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-7.60 (4H, m), 7.73 (2H, s),  
8.90-9.25 (2H, br).

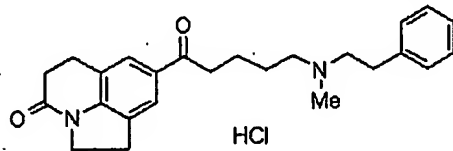
元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

- 15 実験値: C, 65.44; H, 7.09; N, 5.72.

## 実施例 9

8-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-  
4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 20 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(800mg)、N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミン(0.438ml)および炭酸カリウム(830mg) のトルエン(10ml) 混合液を攪拌しながら 12 時間加熱還流した。冷却後、反応液に水(15ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、

酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(519mg)として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.31 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.1Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

- 10 上記フリー塩基体(519mg)のエタノール溶液を1当量以上の塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(539mg)として得た。

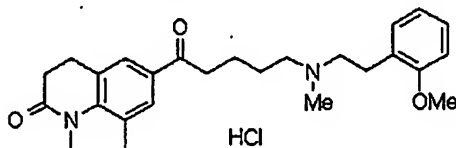
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl として

計算値: C, 70.32; H, 7.32; N, 6.56.

実験値: C, 70.04; H, 7.56; N, 6.59.

# 15 実施例 10

8-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ

- 20 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(322mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(280mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (2H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.50-2.60 (2H, m),

- 25 2.65-2.80 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.02 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.84 (1H,



d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

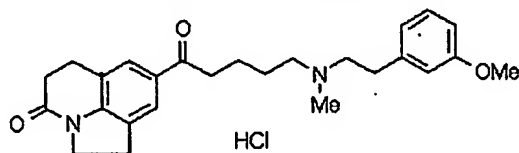
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 67.01; H, 7.35; N, 6.01.

5 実験値: C, 67.03; H, 7.68; N, 5.97.

#### 実施例 1 1

8-[5-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

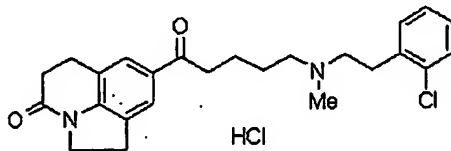


10 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(322mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(160mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (2H, m), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5$ , 7.5Hz), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.70-6.80 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

#### 実施例 1 2

20 8-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



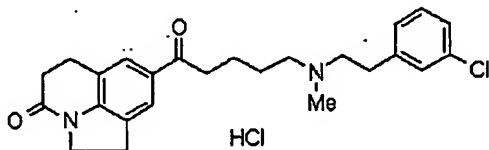
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ

[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(330mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(310mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.85-2.95 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.1Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.05-7.35 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

### 実施例 1 3

8-[5-[[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(345mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(298mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (2H, m), 1.73 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.50-2.80 (6H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として。

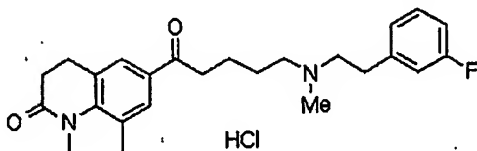
計算値: C, 62.63; H, 6.73; N, 5.84.

実験値: C, 62.51; H, 6.53; N, 5.70.

### 25 実施例 1 4

8-[5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-

## 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-  
5 N-メチルアミン(276mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物(340mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (2H, m), 1.74 (2H, tt, J =  
7.5, 7.5Hz), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.65 (2H, m),  
2.65-2.80 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz),  
10 3.22 (2H, t, J = 8.1Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-7.00 (3H, m),  
7.15-7.25 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

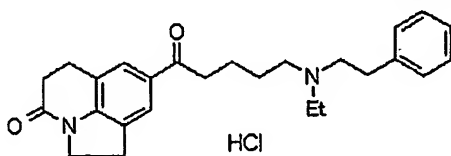
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 66.14; H, 6.88; N, 6.17.

実験値: C, 66.23; H, 6.38; N, 5.74.

## 15 実施例 15

8-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-  
4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミ  
20 ン(281mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(230mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.56 (2H,  
tt, J = 7.5, 7.5Hz), 1.73 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.50-2.80 (10H, m),

2.92 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.10-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

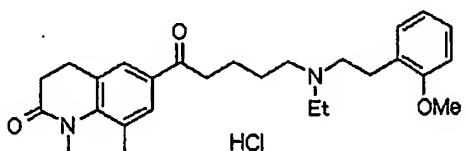
元素分析  $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

5 計算値: C, 69.39; H, 7.62; N, 6.23.

実験値: C, 69.50; H, 7.69; N, 6.17.

#### 実施例 16

8-(5-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,2,5,6-  
テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



10

参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニ  
ル)エチル]アミン(337mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物(300mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

15  $^1H$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.35-1.45  
(2H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.50-2.80 (10H, m), 2.93 (2H, t,  
J = 7.2Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.81 (3H,  
s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.88 (1H, d, J =  
7.2Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

20 元素分析  $C_{27}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

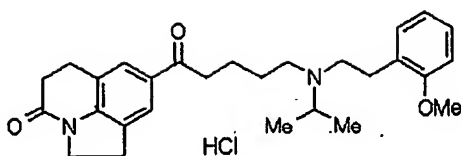
計算値: C, 66.31; H, 7.63; N, 5.73.

実験値: C, 66.58; H, 7.36; N, 5.49.

#### 実施例 17

8-(5-[イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-

25 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

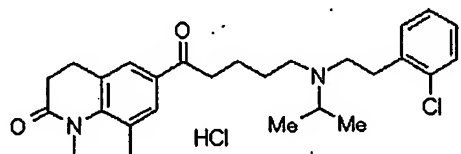


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および N-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフ  
エニル)エチル]アミン(510mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(310mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.50-1.60  
(2H, m), 1.74 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-  
3.05 (11H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J =$   
8.4Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.73 (1H, s).

#### 10 実施例 18

8-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](イソプロピル)アミノ]ペンタノイル-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

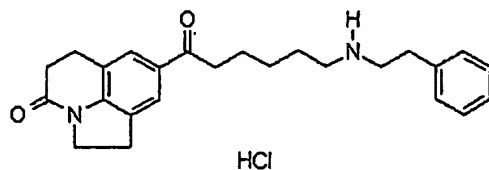


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-  
イソプロピルアミン (522mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(70mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.50-1.60  
(2H, m), 1.73 (2H, tt,  $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-  
2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.80-3.05 (5H, m), 3.22 (2H, t,  $J$   
= 8.4Hz), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.40 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72  
(1H, s).

#### 実施例 19

8-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 27 で得た 6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ

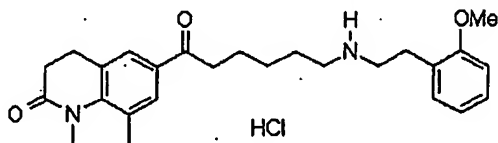
- 5 [3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (450mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (283mg) を融点 144-146℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.20-7.40

- 10 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

実施例 20

8-(6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 15 参考例 28 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル (1.51g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.04g) を融点 105-107℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.85-3.10 (10H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.73 (2H, s), 8.75-9.00 (2H, br).

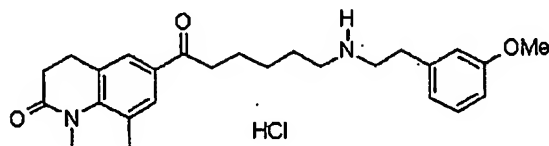
元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

実験値 : C, 66.09; H, 7.01; N, 5.80.

### 実施例 2 1

8-(6-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラ  
5 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 2 9 で得た 2-(3-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル (562mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
10 り、表題化合物(435mg) を融点 136-138℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-6.85 (3H, m), 7.25 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

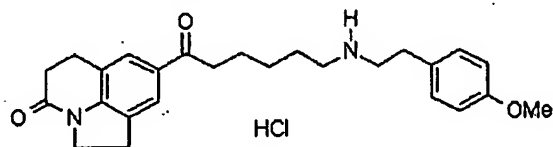
15 元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 65.74; H, 7.43; N, 5.90.

実験値 : C, 65.54; H, 7.28; N, 5.80.

### 実施例 2 2

8-(6-[[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラ  
20 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 3 0 で得た 2-(4-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル (900mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ

り、表題化合物(707mg)を融点179-180℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.80-3.10 (10H, m), 3.17 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 6.89 (2H, d,  $J$  = 7.5Hz), 7.18 (2H, d,  $J$  = 7.5Hz), 7.73 (2H, s), 8.90-9.10 (2H, br).

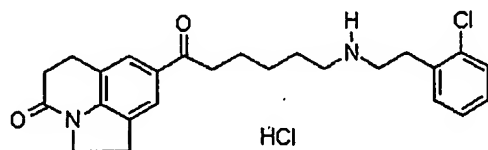
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 67.01; H, 7.35; N, 6.01.

実験値 : C, 67.53; H, 7.40; N, 6.03.

### 実施例 23

- 10 8-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 31 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸

- 15 tert-ブチル(540mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(368mg)を融点172-174℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J$  = 7.6Hz), 2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 7.25-7.50 (4H, m), 7.73 (2H, s), 9.05-9.30 (2H, br).

- 20 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

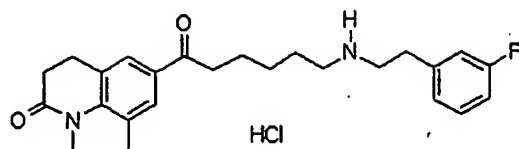
計算値 : C, 63.83; H, 6.64; N, 5.95.

実験値 : C, 63.68; H, 6.57; N, 5.80.

### 実施例 24

- 25 8-(6-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



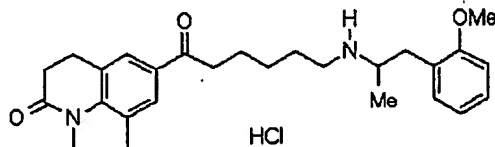


参考例 3 2 で得た 2-(3-フルオロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル(613mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(493mg) を融点 182-184℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (3H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

#### 実施例 2 5

8-(6-[[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]ヘキサノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 3 3 で得た 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル[6-オキソ-6-(4-オキ  
ソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カル  
バミン酸 tert-ブチル(467mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(348mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.10 (3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.25-1.50 (2H, m),  
1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (1H, m), 2.80-3.40  
(10H, m), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ),  
7.00 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, t,  $J =$   
8.4Hz), 7.74 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

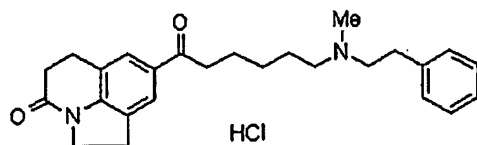
元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 67.55; H, 7.56; N, 5.84.

実験値 : C, 67.40; H, 7.55; N, 5.63.

### 実施例 26

8-[6-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



5

参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(650mg) および N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミン(0.297ml) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(326mg) を融点 83-85℃の無色結晶として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.50 (2H, m), 1.56 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 1.75 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71
- 15 (1H, s).

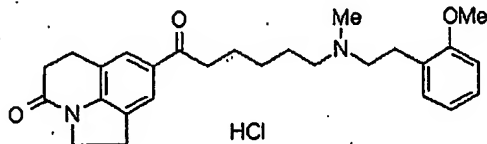
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 69.39; H, 7.62; N, 6.23.

実験値 : C, 69.08; H, 7.41; N, 6.09.

### 実施例 27

- 20 8-[6-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



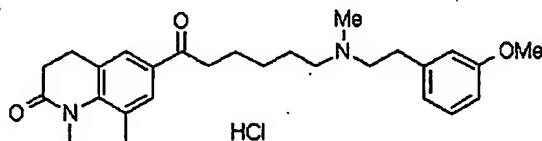
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-

N-メチルアミン(282mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(100mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.45 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.32 (3H, s), 2.43 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.82 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

#### 実施例28

- 8-[6-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 参考例2で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(282mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(528mg)を融点 116-118℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.74 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.30 (3H, s), 2.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.80 (6H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 7.18 (1H, dt, J = 7.5, 0.9Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

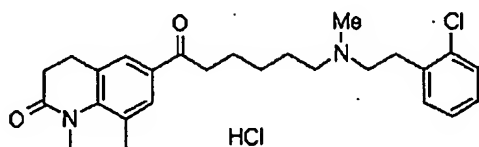
計算値: C, 66.31; H, 7.63; N, 5.73.

実験値: C, 66.27; H, 7.49; N, 5.55.

- 実施例29

8-[6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-

テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-  
5 メチルアミン(288mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(330mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.65 (4H, m), 1.75 (2H, quintet,  
J = 7.4Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.65 (2H, m),  
2.71 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.85-2.95 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz),  
10 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.05-7.40 (4H, m),  
7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

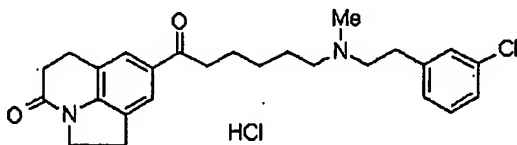
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.46; H, 6.87; N, 5.78.

実験値: C, 64.75; H, 6.70; N, 5.65.

### 15 実施例 30

8-[6-[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル-1,2,5,6-  
テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



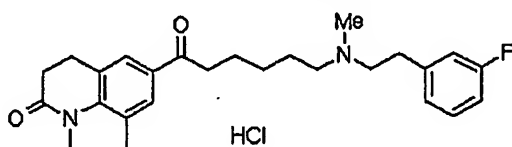
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
20 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-  
メチルアミン(288mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(235mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.60 (4H, m), 1.74 (2H, tt, J =

7.4, 7.4Hz), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.50-2.80 (6H, m),  
 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J =$   
 8.4Hz), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71  
 (1H, s).

### 5 実施例 3 1

8-[6-[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-  
 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

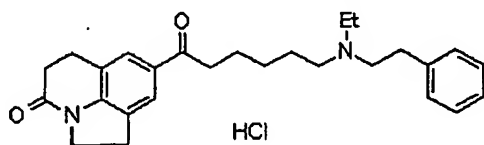


参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
 10 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-  
 N-メチルアミン(241mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物(120mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.65 (4H, m), 1.74 (2H, quintet,  
 $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m),  
 15 2.65-2.80 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (3H, m),  
 7.20-7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

### 実施例 3 2

8-[6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-  
 20 4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



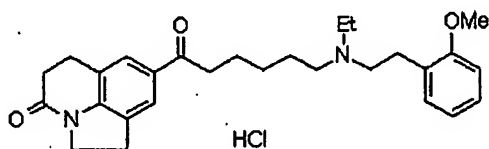
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミ

ン(234mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(140mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.30-1.65 (4H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.5, 7.5Hz), 2.51 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.2Hz), 2.65-2.80 (6H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

### 実施例 3 3

8-(6-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-1,2,5,6-  
10. テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

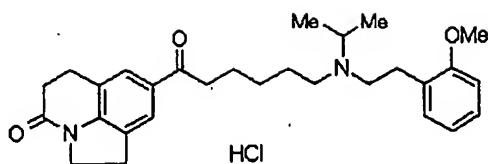


参考例2で得た 8-(6-プロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニ  
ル)エチル]アミン(281mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、  
15 表題化合物(190mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.30-1.65 (4H, m), 1.76 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.40-2.80 (10H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

### 実施例 3 4

8-(6-[イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

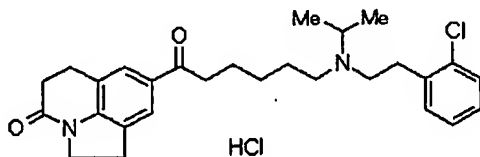


参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および N-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフ  
エニル)エチル]アミン(425mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(400mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.30-1.60  
(4H, m), 1.75 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.47 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-  
2.75 (6H, m), 2.85-3.05 (5H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.81 (3H, s),  
4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.67 (1H,  
s), 7.72 (1H, s).

#### 実施例 3 5

8-[6-[2-(2-クロロフェニル)エチル](イソプロピル)アミノ]ヘキサノイル]-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

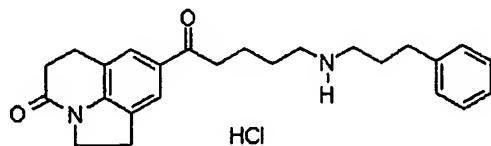


参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-  
イソプロピルアミン(434mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物(350mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.30-1.55  
(4H, m), 1.73 (2H, tt, J = 7.4, 7.4Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-  
2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.75-3.05 (7H, m), 3.21 (2H, t, J  
= 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.05-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72  
(1H, s).

## 実施例 3 6

8-[5-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 5 参考例 3 4 で得た 5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸  
tert-ブチル(660mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(443mg)を融点 116-118℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.80 (4H, m), 1.94 (2H, tt, J = 7.5,  
10 7.5Hz), 2.50-2.70 (4H, m), 2.75-3.05 (8H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz),  
3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.73 (2H, s), 8.80-9.10 (2H,  
br).

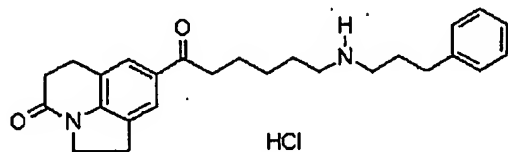
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 67.48; H, 7.47; N, 6.30

- 15 実験値: C, 67.45; H, 7.71; N, 6.26.

## 実施例 3 7

8-[6-[(3-フェニルプロピル)アミノ]ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



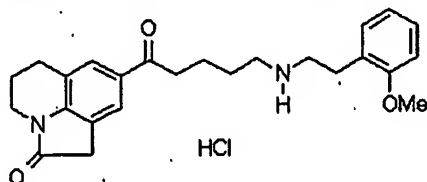
- 20 参考例 3 5 で得た 6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル(3-フェニルプロピル)カルバミン酸  
tert-ブチル(906mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(350mg)を融点 132-134℃の無色結晶として得た。



$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.94 (2H, tt,  $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.00 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.72 (2H, s), 8.80-9.10 (2H, br).

### 5 実施例 3 8

8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 3 6 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-

- 10 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (535mg) を融点 169-170℃の淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61-1.73 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-3.00 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 6.89 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ) 6.98 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.12 (2H, br s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3418, 2951, 2771, 1708, 1670, 1604, 1498, 1343, 1251, 1150.

- 20 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 67.78; H, 7.05; N, 6.32.

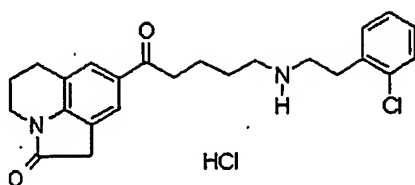
実験値: C, 67.45; H, 7.01; N, 6.27.

### 実施例 3 9

8-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5, 6-ジヒドロ-4H-

- 25 ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

275



参考例 37 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

5 (585mg) を融点 179-180℃ の淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66-1.72 (4H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.96-3.01 (4H, m), 3.11-3.15 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.27-7.34 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.25 (2H, br s).

10 IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2952, 2772, 1709, 1666, 1602, 1499, 1341, 1149.

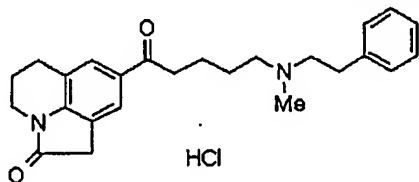
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 64.43; H, 6.31; N, 6.26.

実験値: C, 64.08; H, 6.36; N, 5.96.

実施例 40

15 8-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]

キノリン-2(1H)-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実

20 施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(297mg) を無色非晶状粉末として得た。

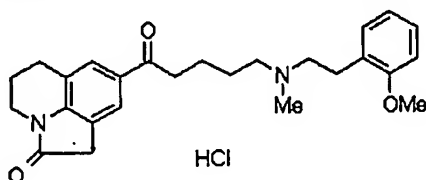
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.58-

2.62 (2H, m), 2.75-2.83 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.29 (5H, m), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

#### 実施例 4 1

- 5 8-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



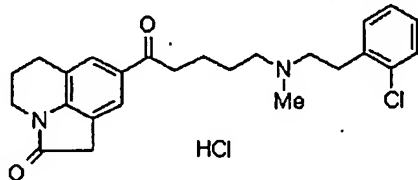
- 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(292mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(363mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(130mg) を黄白色非晶状粉末として得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$ (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.63 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1672, 1603, 1495, 1343, 1243, 1152.

#### 実施例 4 2

- 20 8-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを

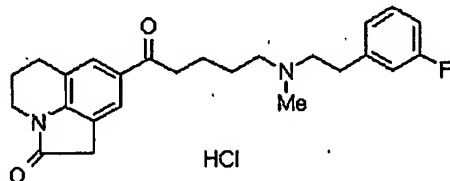
用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (85mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.64 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.61-2.67 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.90-2.95 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.25 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J = 5.5, 2\text{Hz}$ ) 7.74 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1672, 1604, 1496, 1343, 1151.

#### 実施例 4 3

8-[5-[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジ  
10 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (68mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

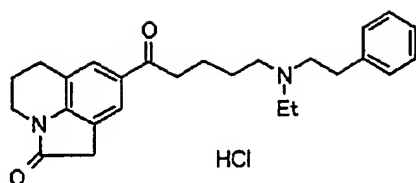
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.60 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.85-6.93 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

#### 実施例 4 4

8-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

278



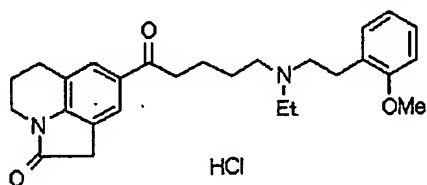
参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.54-1.59 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7Hz), 2.61 (2H, q, J = 7Hz), 2.68-2.75 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.92 (2H, t, J = 6Hz), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 7.16-7.19 (3H, m) 7.25-7.30 (2H, m), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1718, 1671, 1603, 1496, 1342, 1150.

#### 実施例 4 5

8-(5-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(44mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

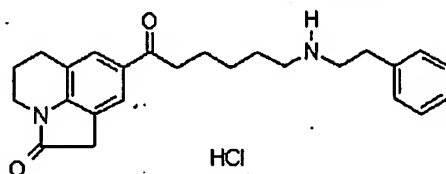
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (3H, t, J = 7Hz), 1.57-1.62 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7Hz), 2.62 (2H, q, J = 7Hz), 2.66-2.70 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.93 (2H, t, J = 6Hz), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 3.81

(3H, s), 6.83-6.89 (3H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1717, 1672, 1602, 1494, 1342, 1243, 1150.

#### 実施例 46

- 8-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ  
5 [3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



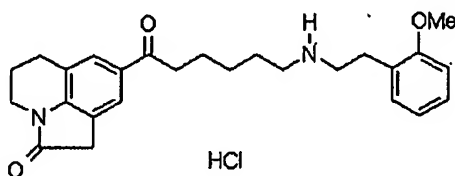
- 参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij]  
キノリン-2(1H)-オン(350mg) および 2-フェニルエチルアミン(364mg) を用いて、  
実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(73mg) を淡黄色非晶状粉  
10 末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m),  
1.60 (1H, br s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.63 (2H, t, J =  
7.4Hz), 2.75-2.97 (8H, m), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 7.18-  
7.31 (5H, m), 7.72 (2H, s).

- 15 IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1716, 1672, 1604, 1496, 1343, 1150.

#### 実施例 47

- 8-(6-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-  
4H-ピロロ [3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



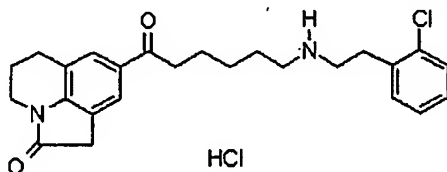
- 20 参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3,2,1-ij]  
キノリン-2(1H)-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実  
施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg) を淡黄色非晶状粉末  
として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.43 (2H, m), 1.49-1.57 (3H, m),  
 1.70-1.77 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.80-2.83  
 (6H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 6Hz),  
 3.81 (3H, s), 6.86 (1H, t, J = 8.3Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.13-  
 5 7.21 (2H, m), 7.72 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1715, 1672, 1603, 1495, 1343, 1242, 1150.

#### 実施例 4 8

8-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-  
 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



10

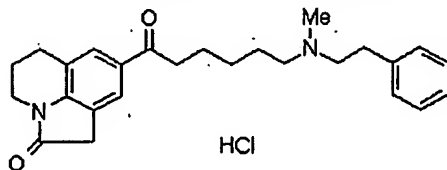
参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]  
 キノリン-2(1H)-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、実施  
 例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(30mg) を淡黄色非晶状粉末と  
 して得た。

15 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37-1.45 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m),  
 1.56 (1H, br s), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.66 (2H, t, J =  
 7.5Hz), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.85-2.98 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H,  
 t, J = 6Hz), 7.13-7.25 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 7, 2Hz), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1715, 1671, 1604, 1496, 1343, 1150.

#### 20 実施例 4 9

8-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ  
 [3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

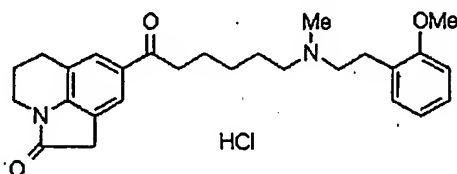


参考例 4 で得た 8-(6-プロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(292mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m), 1.50-1.58 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.75-2.83 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.29 (5H, m), 7.73 (2H, s).  
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

#### 10 実施例 5 0

8-(6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 参考例 4 で得た 8-(6-プロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(250mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 15  $^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.55-2.59 (2H, m), 2.76-2.83 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.74 (2H, s).

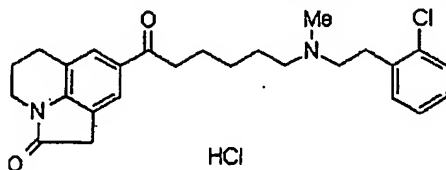
IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1672, 1603, 1495, 1343, 1242, 1150.

#### 実施例 5 1

- 25 8-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-



ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



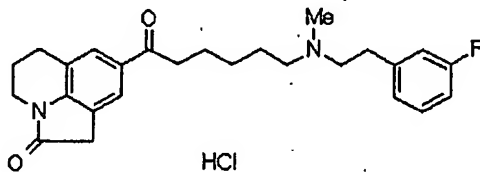
参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(256mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J$  = 6Hz), 2.88-2.94 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J$  = 6Hz), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, dd,  $J$  = 5.5, 2Hz), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1151.

#### 実施例 5 2

8-(6-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 4 で得た 8-(6-ブromoヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

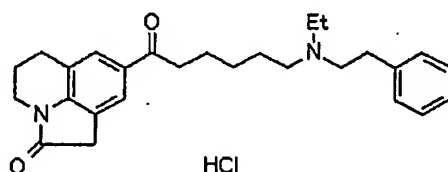
$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J$  = 7.5Hz), 2.57-2.61 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J$  = 6Hz),

3.54 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.74 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1717, 1672, 1604, 1496, 1343, 1150.

### 実施例 5 3

- 5 8-[6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



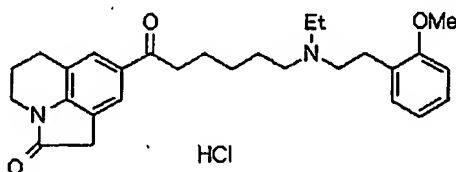
- 参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、  
10 実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(137mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.61 (2H, q, J = 7Hz), 2.67-2.76 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.91 (2H, t, J = 6Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 6Hz), 7.16-7.19 (3H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.73 (2H, s).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1718, 1673, 1604, 1496, 1342, 1150.

### 実施例 5 4

- 8-(6-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒ  
20 ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 4 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]

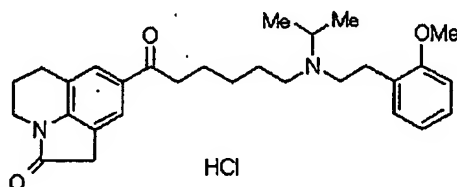
キノリン-2(1H)-オンおよびN-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(145mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J = 7Hz), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.61 (2H, q, J = 7Hz), 2.66-2.69 (2H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 6Hz), 2.92 (2H, t, J = 6Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 6Hz), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.73 (2H, s).

10 IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1718, 1673, 1603, 1495, 1342, 1242, 1150.

#### 実施例55

8-(6-[イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



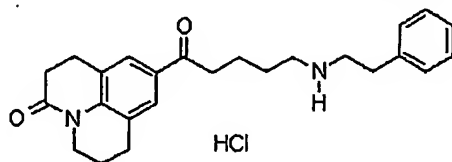
15 参考例4で得た8-(6-ブロモヘキサノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(350mg) およびN-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン(425mg)を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (6H, d, J = 6.3Hz), 1.36-1.42 (2H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.56-2.60 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 6Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.99 (1H, q, J = 6.3Hz), 3.53 (2H, s), 3.72 (2H, t, J = 6Hz), 3.81 (3H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.73 (2H, s).

25 IR (フリー塩基; neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1713, 1674, 1603, 1495, 1344, 1243, 1150.

## 実施例 5 6

9-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-  
ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



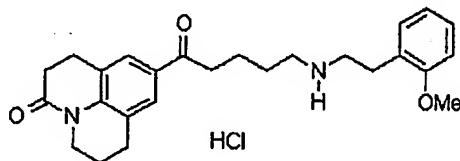
- 5 参考例 3 8 で得た 5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-  
ブチル(315mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(264mg) を黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.71-1.85 (4H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.69 (2H,  
10 t, J = 7Hz), 2.90 (2H, t, J = 6Hz), 3.00 (2H, t, J = 7Hz), 3.04-3.08 (2H,  
m), 3.10-3.14 (4H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 3.90 (2H, t, J = 6Hz), 4.88  
(2H, s), 7.29-7.41 (5H, m), 7.74 (2H, d, J = 4Hz).

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 3427, 1670, 1604, 1484, 1366, 1298, 1165.

## 実施例 5 7

- 15 9-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル]-2,3,6,7-テトラ  
ヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



- 参考例 3 9 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-  
2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カル  
20 バミン酸 tert-ブチル(410mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことに  
より、表題化合物(315mg) を黄色非晶状粉末として得た。

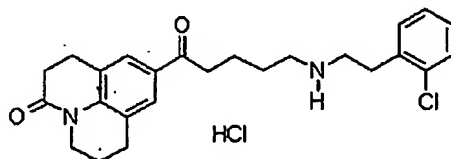
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.71-1.78 (4H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.57 (2H,  
t, J = 7Hz), 2.79 (2H, t, J = 7Hz), 2.88 (2H, t, J = 7Hz), 2.96-3.03 (6H,

m), 3.17 (2H, t, J = 7Hz), 3.77 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.81 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.87 (1H, t, J = 7Hz), 6.93 (1H, d, J = 8Hz), 7.17 (1H, d, J = 7Hz), 7.22 (1H, t, J = 7Hz), 7.64 (2H, d, J = 4Hz).

IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3431, 1671, 1603, 1496, 1439, 1366, 1247, 1165.

## 5 実施例 5 8

9-(5-[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



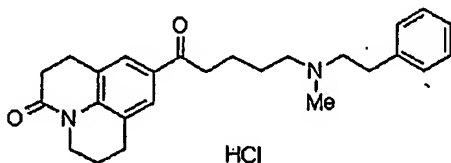
参考例 40 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-2,3,6,7-  
10 テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-9-イル)ペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(380mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(235mg)を融点 108-109℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.62-1.72 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.56 (2H, t, J = 6Hz), 2.79 (2H, t, J = 6Hz), 2.90 (2H, t, J = 7Hz), 2.92-3.02 (4H, m), 3.05-3.16 (4H, m), 3.75 (2H, t, J = 6Hz), 7.24-7.35 (2H, m), 7.39  
15 (1H, dd, J = 7, 2Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7, 2Hz), 7.66 (2H, s), 9.18 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3429, 2948, 1671, 1603, 1363, 1338, 1165.

## 実施例 5 9

20 9-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-  
1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド

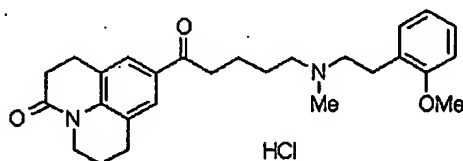
[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オンおよびN-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(310mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m),  
 5 1.93-1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.59-2.63 (2H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.91-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.17-7.29 (5H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1676, 1604, 1590, 1484, 1361, 1339, 1161.

#### 10 実施例 6 0

9-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-  
 2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例5で得た9-(5-クロロペンタノイル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド  
 15 [3, 2, 1-ij]キノリン-5-オンおよびN-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物(165mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

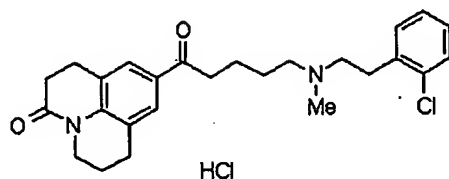
<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.62 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m),  
 1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.56-2.60 (2H,  
 20 m), 2.68 (2H, t, J = 6Hz), 2.77-2.80 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.91-2.95 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1603, 1494, 1361, 1339, 1243, 1160.

#### 実施例 6 1

25 9-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2, 3, 6, 7-

テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



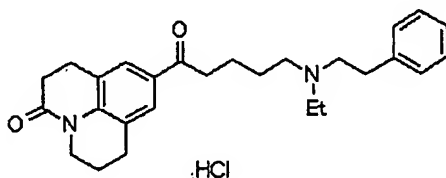
参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド  
[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルア  
5 ミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(188mg) を  
淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.62 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m),  
1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.59-2.63 (2H,  
m), 2.67 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.88-2.96 (6H, m),  
10 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, d, d,  $J = 5$ , 2Hz),  
7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 1673, 1604, 1483, 1438, 1361, 1159.

#### 実施例 6 2

9-[5-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-  
15 1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド  
[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用い  
て、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(45mg) を淡黄色非晶  
20 状粉末として得た。

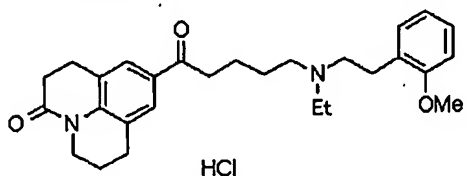
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.52-1.60 (2H,  
m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.61  
(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.65-2.77 (6H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.89-2.97

(4H, m), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.19 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1604, 1484, 1361, 1299, 1160.

### 実施例 6 3

- 5 9-(5-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



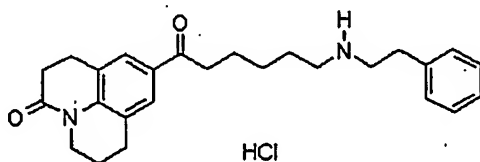
参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(70mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.55-1.62 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.66-2.69 (4H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93 (4H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1674, 1603, 1494, 1361, 1339, 1243, 1160.

### 実施例 6 4

- 20 9-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、実施例 9

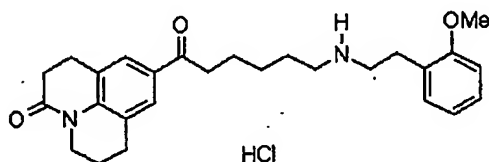


と同様の操作を行うことにより、表題化合物(123mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.42 (2H, m), 1.49-1.56 (3H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.61-2.69 (4H, m), 2.78-2.95 (10H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.18-7.31 (5H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz). IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1484, 1437, 1362, 1339, 1161.

#### 実施例 6 5

9-(6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

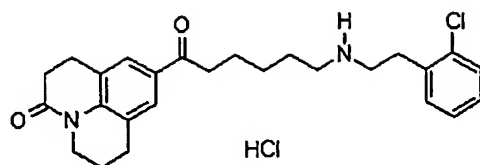
<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.44 (2H, m), 1.50-1.57 (3H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.62-2.69 (4H, m), 2.82-2.85 (6H, m), 2.89-2.96 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1673, 1603, 1494, 1362, 1339, 1243, 1160.

#### 実施例 6 6

9-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

291



参考例 6 で得た 9-(6-プロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、  
実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(148mg) を淡黄色非晶状粉

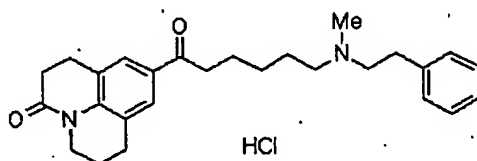
5 末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (3H, m),  
1.71-1.78 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 2.84 (2H, t,  $J$   
= 7.5Hz), 2.86-2.96 (8H, m), 3.89 (2H, t,  $J$  = 6Hz), 7.13-7.25 (3H, m),  
7.34 (1H, dd,  $J$  = 7, 2Hz), 7.61 (2H, d,  $J$  = 5Hz).

10 IR (フリー塩基; KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1673, 1603, 1483, 1361, 1159.

実施例 6 7

9-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-  
ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



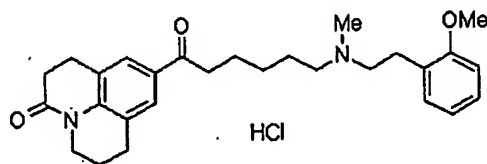
15 参考例 6 で得た 9-(6-プロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用い  
て、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(225mg) を淡黄色非晶  
状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m),  
20 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, t,  $J$  =  
7Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J$  = 6Hz), 2.75-2.79 (2H, m), 2.84  
(2H, t,  $J$  = 6Hz), 2.89-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t,  $J$  = 6Hz), 7.18-7.29  
(5H, m), 7.61 (2H, d,  $J$  = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1676, 1604, 1590, 1484, 1361, 1338, 1161.

### 実施例 6 8

9-[6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



5

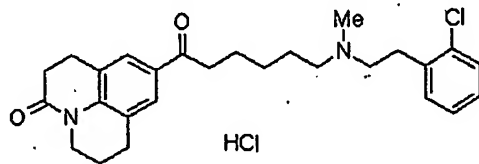
参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(255mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36-1.43 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.42 (2H, t, J = 7Hz), 2.55-2.59 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6Hz), 2.76-2.80 (2H, m), 2.83 (2H, t, J = 6Hz), 2.90-2.95 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

15 IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1676, 1603, 1589, 1494, 1361, 1243, 1161.

### 実施例 6 9

9-[6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



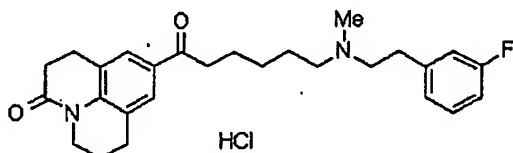
20 参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(372mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.43 (2H, m), 1.51-1.59 (2H, m),  
 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t, J =  
 7.5Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6Hz), 2.84 (2H, t, J = 6Hz),  
 2.88-2.99 (6H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.11-7.24 (3H, m), 7.32 (1H, d,  
 5 d, J = 5, 2Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1438, 1360, 1299, 1159.

#### 実施例 7 0

9-[6-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-  
 2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



10

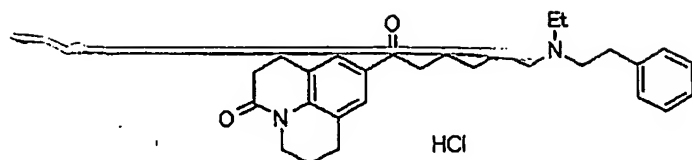
参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
 [3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチル  
 アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(303mg)  
 を淡黄色非晶状粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.42 (2H, m), 1.49-1.55 (2H, m),  
 1.70-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.40 (2H, t, J =  
 7.5Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6Hz), 2.74-2.78 (2H, m),  
 2.85 (2H, t, J = 6Hz), 2.89-2.96 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.86-  
 6.92 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.62 (2H, d, J  
 20 = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1676, 1604, 1589, 1486, 1361, 1339, 1161.

#### 実施例 7 1

9-[6-[エチル(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-  
 1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



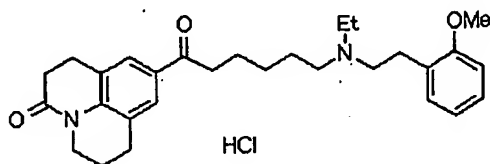
参考例 6 で得た 9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用い  
て、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(285mg) を淡黄色非晶  
5 状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J = 7Hz), 1.34-1.42 (2H,  
m), 1.49-1.56 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.50 (2H, t,  
J = 7.5Hz), 2.61 (2H, q, J = 7Hz), 2.66-2.77 (6H, m), 2.84 (2H, t, J =  
6Hz), 2.89-2.95 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.25-  
10 7.29 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1676, 1603, 1589, 1494, 1361, 1243, 1161.

#### 実施例 7 2

9-(6-[エチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-2,3,6,7-  
テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



15

参考例 6 で得た 9-(6-ブromoヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-エチル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]  
アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(395mg)  
を淡黄色非晶状粉末として得た。

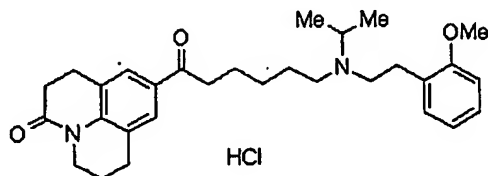
20 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (3H, t, J = 7Hz), 1.37-1.43 (2H,  
m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.52 (2H, t,  
J = 7.5Hz), 2.62 (2H, q, J = 7Hz), 2.66-2.69 (4H, m), 2.72-2.82 (2H, m),  
2.85 (2H, t, J = 6Hz), 2.92 (4H, t, J = 6Hz), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,

J = 6Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (フリー塩基; KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1675, 1603, 1493, 1361, 1242, 1159.

### 実施例 7 3

9-(6-[イソプロピル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-  
5 2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩

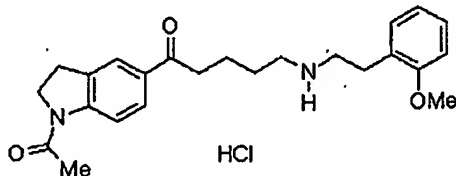


参考例 6 で得た 9-(6-ブロモヘキサノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
[3,2,1-ij]キノリン-5-オンおよび N-イソプロピル-N-[2-(2-メトキシフェニル)  
エチル]アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (147mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.00 (6H, d, J = 6.3Hz), 1.36-1.42  
(2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.47  
(2H, t, J = 7.3Hz), 2.57-2.60 (2H, m), 2.65-2.74 (4H, m), 2.82-2.85 (2H,  
m), 2.89-2.95 (4H, m), 2.98 (1H, q, J = 6.3Hz), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H,  
15 t, J = 6Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).  
IR (フリー塩基; neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1676, 1604, 1494, 1360, 1243, 1162.

### 実施例 7 4

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)  
エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



20

参考例 7 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソ  
ペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(170mg)  
を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(87mg) を融点

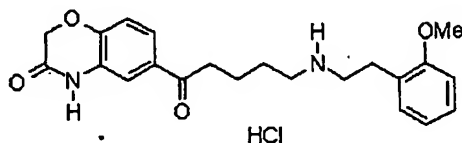
175-176℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58-1.72 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.90-3.05 (8H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.5Hz), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 8.5Hz), 6.90 (1H, t, J = 7.5Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.91 (2H, br s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 2955, 2789, 1680, 1661, 1603, 1496, 1441, 1440, 1255.

#### 実施例 7 5

- 6-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



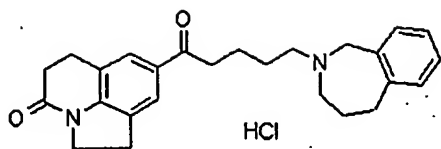
- 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (4H, s), 2.93-3.02 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 6.3Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 2.1Hz), 8.98 (2H, br s), 10.94 (1H, s).

- MS m/z: 383 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 7 6

- 8-[5-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン

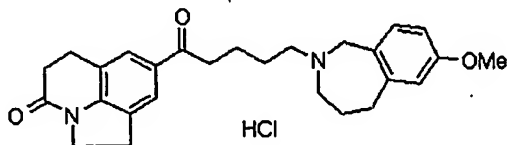


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ  
アゼピン(332mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
5 物(407mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-1.80 (6H, m), 2.39 (2H, t, J =  
7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.30 (10H, m), 3.88 (2H, s), 4.12  
(2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s).

#### 実施例 7 7

10 8-[5-(7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン 2-イル)ペンタノ  
イル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-  
15 1H-2-ベンズアゼピン(304mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(294mg) を融点 167-168℃の無色結晶として得た。

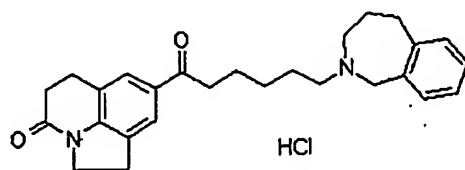
<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-1.80 (6H, m), 2.38 (2H, t, J =  
7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.21 (2H, t, J =  
8.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.61 (1H,  
20 dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4Hz),  
7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

#### 実施例 7 8

8-[6-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ヘキサノイル]-



## 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ  
5 アゼピン(252mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物(463mg) を融点 195-197℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.85 (8H, m), 2.35 (2H, t, J =  
7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.00 (4H, m), 3.02 (2H, t, J =  
7.6Hz), 3.11 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.88 (2H, s),  
10 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

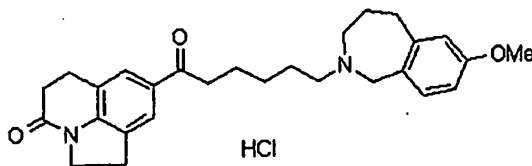
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl として

計算値: C, 70.58; H, 7.34; N, 6.18.

実験値: C, 70.16; H, 7.32; N, 6.08.

## 実施例 7 9

15 8-[6-(7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン 2-イル)ヘキサノ  
イル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



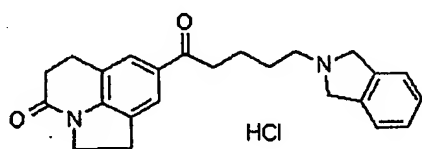
参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-  
20 1H-2-ベンズアゼピン(253mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(366mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.80 (8H, m), 2.34 (2H, t, J =  
7.4Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.22 (2H, t, J =

8.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

# 5 実施例 8 0

8-[5-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

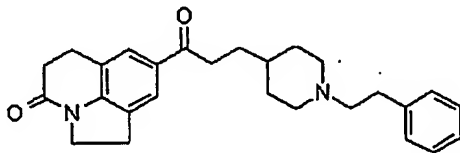


参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
10 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) およびイソインドリン(269mg) を用いて、  
実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(191mg) を融点 219-221℃  
の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.95 (4H, m), 2.60-2.80 (4H, m),  
2.90-3.05 (4H, m), 3.19 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.92 (4H, s), 4.12 (2H, t, J  
15 = 8.4Hz), 7.10 (4H, s), 7.69 (1H, s), 7.73 (1H, s).

# 実施例 8 1

8-[3-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒ  
ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



20 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) および炭酸カリウム(500mg) のアセトニトリル  
(10ml) 懸濁液に(2-ブロモエチル)ベンゼン(0.22ml) を室温にて滴下した。室温  
で12時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残査に水(15ml)および酢酸エチル

(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(617mg)として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.50(3H, m), 1.60-1.85(4H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.50-3.10(12H, m), 3.21(2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.12(2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.35(5H, m), 7.68(1H, s), 7.72(1H, s).

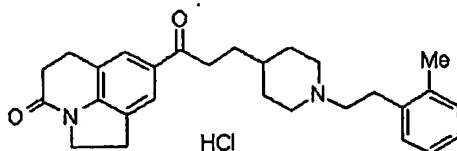
上記フリー塩基体(610mg)のエタノール溶液を1当量以上の塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を融点 219-221℃の無色結晶として得た。

- 10 元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として  
 計算値: C, 71.58; H, 7.34; N, 6.18.  
 実験値: C, 71.27; H, 7.13; N, 6.20.

#### 実施例 8 2

8-(3-[1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-

- 15 1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 1-(2-ブロモエチル)-2-メチルベンゼン(432mg)を用いて、実施例 8 1と同様の操作を行うことにより、表題化合物

- 20 (624mg)を融点 215-216℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.50 (3H, m), 1.55-1.85 (4H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.65-3.10 (10H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.13 (4H, s), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

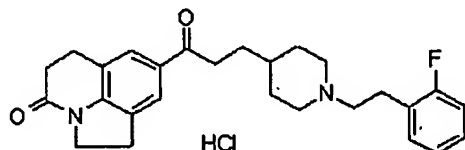
- 25 元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 70.64; H, 7.62; N, 5.88.

実験値 : C, 70.24; H, 7.66; N, 5.81.

### 実施例 8 3

- 8-(3-[1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-  
5 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(600mg) および 1-(2-プロモエチル)-2-フルオロベンゼン  
(367mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
10 (380mg) を融点 210-212℃の無色結晶として得た。

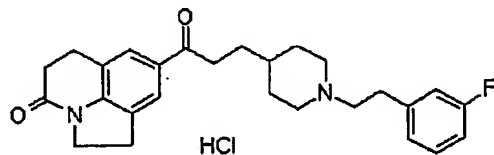
<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.55-2.10 (6H, m),  
2.50-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz),  
6.95-7.30 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

- 15 計算値 : C, 67.56; H, 6.93; N, 5.84.  
実験値 : C, 67.92; H, 6.68; N, 5.79.

### 実施例 8 4

- 8-(3-[1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



20

- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) および 1-(2-プロモエチル)-3-フルオロベンゼン  
(367mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物

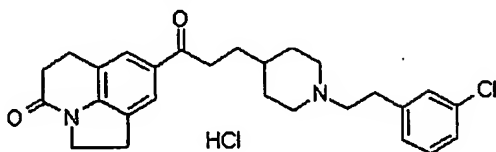
(351mg) を融点 225-227℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72

5 (1H, s).

#### 実施例 8 5

8-[3-[1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル]-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



10 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) および 1-(2-ブロモエチル)-3-クロロベンゼン  
(394mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(369mg) を融点 223-225℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m),  
15 1.90-2.10 (2H, m), 2.45-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.14 (2H,  
t, J = 8.4Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

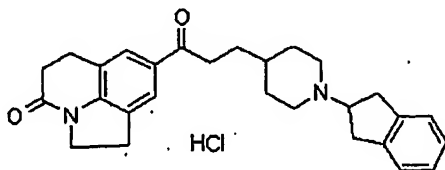
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 64.16; H, 6.78; N, 5.54.

実験値: C, 63.92; H, 6.75; N, 5.52.

#### 20 実施例 8 6

8-[3-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) およびメタンスルホン酸 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル(428mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(326mg) を融点 290℃(分解)の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.40 (3H, m), 1.45-1.80 (4H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.61 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.70-3.20 (13H, m), 4.03 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.15 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, s).

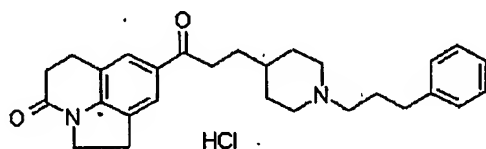
元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 70.94; H, 7.23; N, 5.91.

- 10 実験値: C, 71.19; H, 6.97; N, 5.71.

#### 実施例 8 7

8-[3-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 15 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および(3-ブロモプロピル)ベンゼン(0.245ml) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(488mg) を融点 173-175℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-2.00 (8H, m),  
20 2.35 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.61 (2H, t, J = 8.0Hz), 2.70 (2H, t, J = 8.4Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.01 (2H, t, J = 8.0Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.05-7.35 (5H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

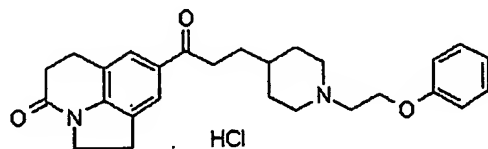
元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl として

- 25 計算値: C, 72.01; H, 7.55; N, 6.00.

実験値: C, 71.68; H, 7.50; N, 5.73.

## 実施例 8 8

8-[3-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 5 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および(2-ブロモエトキシ)ベンゼン(0.222ml) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(190mg) を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m),  
 10 2.00-2.25 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.2Hz),  
 2.85-3.10 (6H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 6.85-7.00  
 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

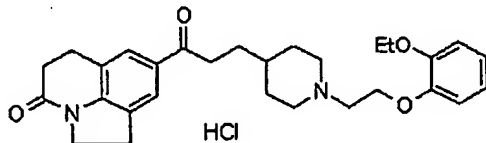
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 67.84; H, 7.17; N, 5.86.

- 15 実験値: C, 68.10; H, 7.22; N, 5.83.

## 実施例 8 9

8-(3-[1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル]プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 20 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 1-(2-ブロモエトキシ)-2-エトキシベンゼン(412mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(583mg) を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.50 (6H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.15 (8H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.00-4.20 (6H, m), 6.85-6.95 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

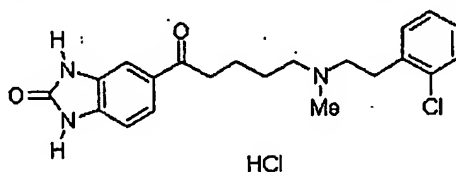
5 元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 66.72; H, 7.34; N, 5.37.

実験値: C, 66.75; H, 7.26; N, 5.28.

#### 実施例 9 0

5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒ  
10 ドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



参考例 9 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 234-235℃の無色結晶  
15 として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.68-1.79 (4H, m), 2.83 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.04-3.30 (8H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.31-7.50 (5H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$ ), 10.46 (1H, br s), 10.96 (1H, s), 11.10 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値: C, 58.47; H, 6.08; N, 9.74.

実験値: C, 58.49; H, 6.05; N, 9.51.

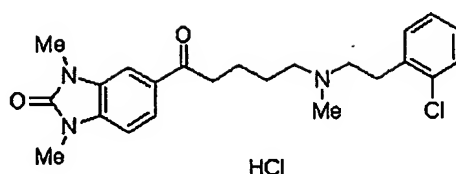
MS  $m/z$ : 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 9 1

5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジメ  
25 チル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



306



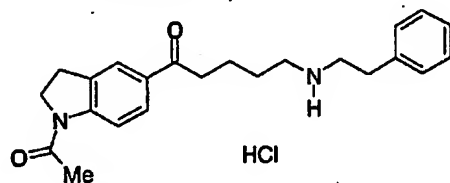
- 参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 142-143℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.64-1.83 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.54-2.74 (4H, m), 2.93-3.02 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.47 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.13-7.35 (4H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.6\text{Hz}$ ).

- 10 MS  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 9 2

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[(2-フェニルエチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



- 15 参考例 48 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(280mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(220mg)を無色結晶として得た。

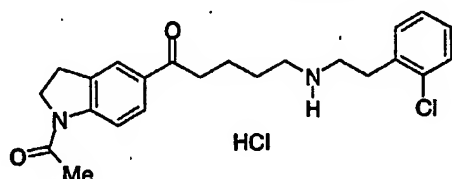
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.60-1.73 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.90-3.01 (6H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.16 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.21-7.34 (5H, m), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 9.21 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 3438, 2783, 1679, 1662, 1604, 1495, 1440, 1401, 1334,

1260.

## 実施例 9 3

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



5

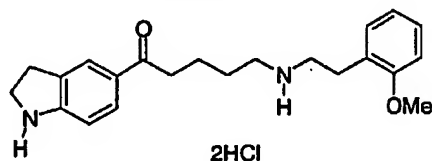
参考例 4 9 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(330mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(175mg)を融点 185-186℃の無色結晶として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.74 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.92-3.01 (4H, m), 3.08-3.18 (6H, m), 4.13 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.26-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d, d,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d, d,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 9.35 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3434, 2947, 2782, 1683, 1660, 1441, 1403, 1335, 1259.

## 15 実施例 9 4

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 2 塩酸塩



- 参考例 5 0 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
20 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(452mg) を用いて、  
実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(330mg)を融点 164-165℃  
の無色結晶として得た。

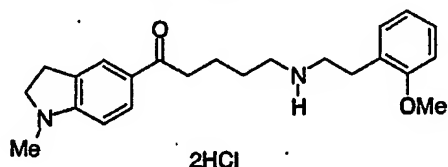
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58-1.72 (4H, m), 2.93 (6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.99-

3.03(2H, m), 3.05(2H, t, J = 8.2Hz), 3.60(2H, t, J = 8.2Hz), 3.78(3H, s),  
 6.81(1H, d, J = 8Hz), 6.89(1H, t, J = 7Hz), 6.98(1H, d, J = 7Hz),  
 7.17(1H, d, J = 7Hz), 7.24(1H, t, J = 7Hz), 7.74(1H, d, J = 8Hz),  
 7.75(1H, s), 9.06(4H, br.s).

5 IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3429, 2950, 2781, 2460, 1694, 1497, 1247.

#### 実施例 9 5

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]  
 アミノ]-1-ペンタノン 2 塩酸塩



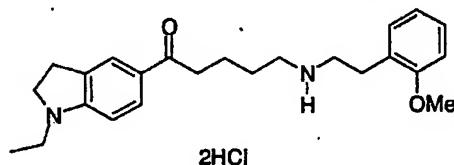
10 参考例 5 1 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル  
 [2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(120mg) を用いて、  
 実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(106mg) を融点 150-151℃  
 の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.60-1.67(4H, m), 2.80(3H, s), 2.85-3.01(10H,  
 15 m), 3.44(2H, t, J = 8.4Hz), 3.78(3H, s), 6.46(1H, d, J = 8.3Hz), 6.89(1H,  
 t, J = 7.4Hz), 6.98(1H, d, J = 8.3Hz), 7.16(1H, d, J = 7.4Hz), 7.23(1H,  
 t, J = 8.3Hz), 7.60(1H, s), 7.72(1H, d, J = 8.3Hz), 9.10(3H, br.s).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3436, 2583, 2424, 1675, 1600, 1494, 1464, 1249, 1032,  
 760.

#### 20 実施例 9 6

1-(1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)  
 エチル]アミノ]-1-ペンタノン 2 塩酸塩

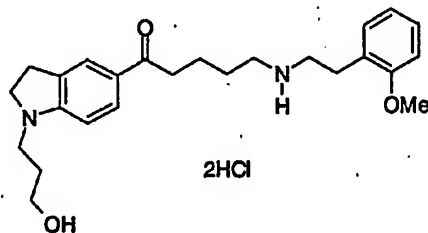


参考例 5 2 で得た 5-(1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(165mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(145mg)を融点 131-133℃の無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08(3H, t,  $J$  = 7.2Hz), 1.61-1.69(4H, m), 2.84-3.01(10H, m), 3.23(2H, q,  $J$  = 7.2Hz), 3.48(2H, t,  $J$  = 8.4Hz), 3.78(3H, s), 6.45(1H, d,  $J$  = 8.4Hz), 6.89(1H, t,  $J$  = 7Hz), 6.98(1H, d,  $J$  = 8.4Hz), 7.16(1H, d,  $J$  = 7Hz), 7.23(1H, t,  $J$  = 8.4Hz), 7.59(1H, s), 7.70(1H, d,  $J$  = 8.4Hz), 9.11(3H, br).
- 10 IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2777, 2458, 1697, 1602, 1496, 1442, 1317, 1248, 1051, 763.

#### 実施例 9 7

1-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 2 塩酸塩



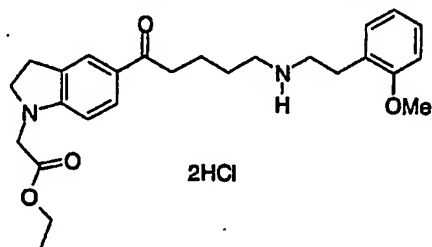
15

- 参考例 5 3 で得た 5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(60mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(55mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。
- 20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.68-1.79(4H, m), 1.84(2H, t,  $J$  = 7.4Hz), 1.90-1.99(2H, m), 2.92-3.18(8H, m), 3.35(2H, t,  $J$  = 6Hz), 3.57-3.70(4H, m), 3.82(3H, s), 4.82(4H, s), 6.63(1H, d,  $J$  = 8Hz), 6.88(1H, t,  $J$  = 7Hz), 6.95(1H, d,  $J$  = 8Hz), 7.16(1H, d,  $J$  = 7.4Hz), 7.23(1H, t,  $J$  = 7.4Hz), 7.69(1H, s), 7.79(1H, d,  $J$  = 7Hz).

IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3402, 2920, 1693, 1602, 1496, 1443, 1247, 760.

### 実施例 98

[5-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル 2 塩酸塩



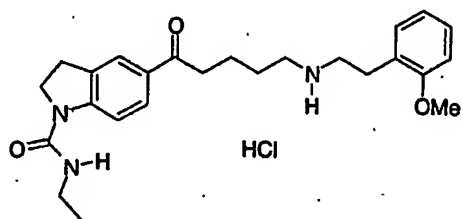
5

参考例 54 で得た [5-(5-[(tert-ブトキシカルボニル) 2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]酢酸エチル (270mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (255mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.26 (3H, t, J = 7Hz), 1.70-1.80 (4H, m), 2.96-3.21 (10H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.84 (3H, s), 6.37 (1H, d, J = 8.34Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.4Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.3Hz), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.3Hz).
- 15 IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3420, 2774, 1736, 1663, 1603, 1496, 1443, 1248, 1182, 1026, 759.

### 実施例 99

N-エチル-5-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1-インドリンカルボキサミド 塩酸塩



20

参考例 55 で得た 5-[1-[(エチルアミノ)カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドー

ル-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(250mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物(205mg)を融点185-186℃の無色結晶として得た

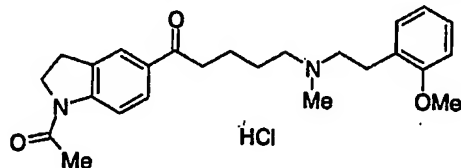
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.08(3H, t, J = 7.3Hz), 1.63-1.70(4H, m),  
5 2.92-3.03(8H, m), 3.11-3.18(4H, m), 3.79(3H, s), 3.93(2H, t, J = 8.4Hz),  
6.87-6.91(2H, m), 6.98(1H, d, J = 8.4Hz), 7.16(1H, d, J = 7.4Hz),  
7.24(1H, t, J = 8.4Hz), 7.73(1H, s), 7.76(1H, d, J = 8.4Hz), 7.88(1H, d,  
J = 8.4Hz), 9.06(2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3315, 2773, 1667, 1604, 1526, 1494, 1442, 1319, 1245,

10 754.

#### 実施例100

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



15 参考例11で得た1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロ  
ロペンタン-1-オンおよびN-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを  
用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物を黄色非晶状粉末  
として得た。

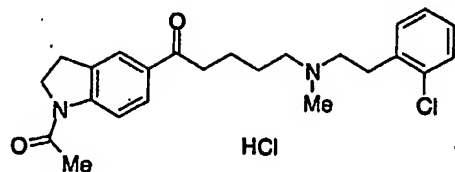
<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.61(2H, m), 1.70-1.78(2H, m),  
20 2.25(3H, s), 2.31(3H, s), 2.46(2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.59(2H, m),  
2.76-2.80(2H, m), 2.94(2H, t, J = 7.3Hz), 3.23(2H, t, J = 8.3Hz),  
3.81(3H, s), 4.11(2H, t, J = 8.3Hz), 6.82-6.87(2H, m), 7.12-7.19(2H, m),  
7.81-7.84(2H, m), 8.23(1H, d, J = 8.3Hz).

IR (フリー塩基; neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1673, 1603, 1493, 1440, 1394, 1329, 1244.

25 実施例101

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-クロロフェニル

ル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



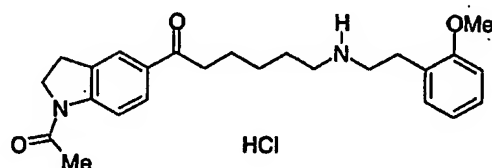
参考例 1 1 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-クロ  
ロペンタン-1-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用  
5 いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を黄色非晶状粉末と  
して得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.61 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m),  
2.24 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),  
2.88-2.95 (4H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.11-  
10 7.33 (4H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; neat)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1673, 1604, 1489, 1440, 1391, 1330, 1256.

実施例 1 0 2

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-[[2-(2-メトキシフェニ  
ル)エチル]アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



15

参考例 1 2 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-プロ  
モ-1-ヘキサノン (388mg) および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン (378mg)  
を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (140mg) を融点  
186-187°C の無色結晶として得た。

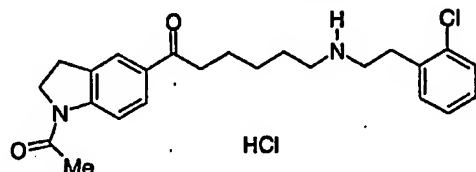
20  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.43 (2H, m), 1.49-1.56 (2H, m),  
1.64 (1H, br. s), 1.69-1.76 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ),  
2.83 (4H, br. s), 2.91 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 3.81 (3H,  
s), 4.11 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.83-6.88 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.79-

7.82(2H, m), 8.23(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

IR (フリー塩基; neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1602, 1493, 1440, 1394, 1329, 1243.

### 実施例 103

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



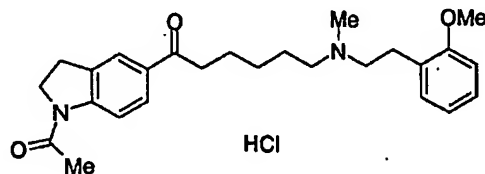
参考例 12 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-ブromo-1-ヘキサノン(270mg) および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(311mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(128mg) を融点  
10 182-183℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38-1.44(2H, m), 1.47(1H, br.s), 1.50-1.57(2H, m), 1.70-1.77(2H, m), 2.24(3H, s), 2.66(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.94(6H, m), 3.22(2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 4.10(2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.14-7.35(4H, m), 7.79-7.82(2H, m), 8.22(1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ).

15 IR (フリー塩基; neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1604, 1489, 1441, 1395, 1330, 1262.

### 実施例 104

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



20 参考例 12 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-ブromo-1-ヘキサノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を黄色非晶状粉末として得た。

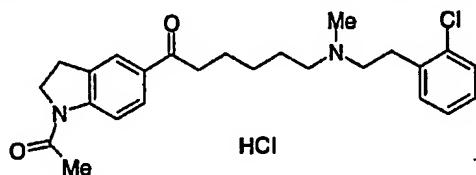


<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36-1.42(2H, m), 1.51-1.58(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.24(3H, s), 2.31(3H, s), 2.42(2H, t, J = 7.5Hz), 2.55-2.59(2H, m), 2.76-2.80(2H, m), 2.92(2H, t, J = 7.5Hz), 3.21(2H, t, J = 8.3Hz), 3.81(3H, s), 4.09(2H, t, J = 8.3Hz), 6.82-6.89(2H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.79-7.83(2H, m), 8.23(1H, d, J = 8.3Hz).

IR (フリー塩基; neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1603, 1493, 1440, 1394, 1329, 1244.

#### 実施例 105

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



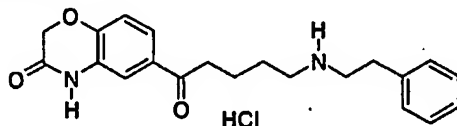
参考例 12 で得た 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-6-プロモ-1-ヘキサノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 177-178℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.42(2H, m), 1.50-1.58(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.25(3H, s), 2.33(3H, s), 2.43(2H, t, J = 7Hz), 2.58-2.62(2H, m), 2.88-2.95(4H, m), 3.23(2H, t, J = 8Hz), 4.10(2H, t, J = 8Hz), 7.11-7.33(4H, m), 7.80-7.83(2H, m), 8.22(1H, d, J = 8.5Hz).

IR (フリー塩基; neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1489, 1441, 1394, 1329, 1246.

#### 実施例 106

6-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



参考例 41 で得た 5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジ

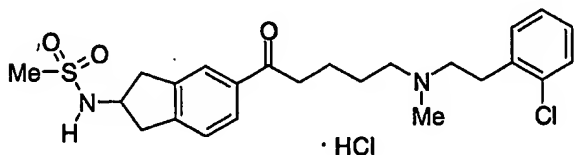
ン-6-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (4H, br.), 2.96-3.01 (6H, m), 3.10(2H, br.s), 4.69(2H, s), 7.05(1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26-7.37(5H, m), 7.53(1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.63(1H, dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz), 9.13(2H, br), 10.95(1H, s).

$[\text{M}+\text{H}]^+(\text{ESI}^+) = 353$ , HPLC 純度 94%(220nm) :

#### 実施例 107

N-(5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

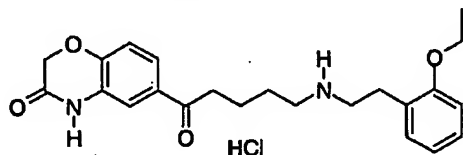


参考例 233 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミドおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.81 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.60 (2H, m), 2.64-2.98 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.35 (2H, dd,  $J = 16.4, 7.2$  Hz), 4.30 (1H, m), 5.08 (1H, br), 7.07-7.34 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 20 実施例 108

6-(5-[[2-(2-エトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



参考例 42 で得た 2-(2-エトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジ

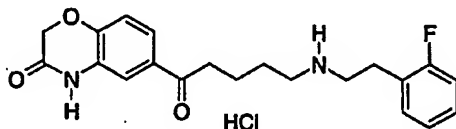
ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (4H, br.), 2.95-3.02 (8H, m), 3.52 (2H, br. s), 3.80 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.20-7.28 (2H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.5Hz), 9.11 (2H, br.), 10.96 (1H, s).

MS  $m/z$ : 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 109

6-(5-[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



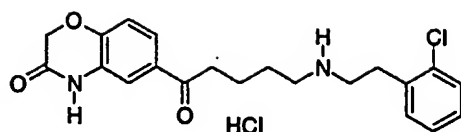
参考例 43 で得た 2-(2-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (4H, m), 3.00-3.04 (6H, m), 3.09 (2H, m), 4.69 (2H, s), 7.06 (1H, d,  $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.4$ , 1.8Hz), 9.04 (2H, br.), 10.93 (1H, s).

MS  $m/z$ : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 110

6-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



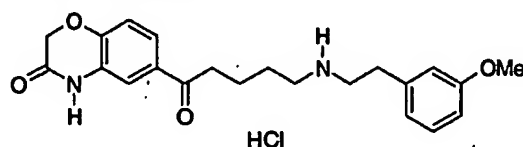
参考例 4 4 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジ  
 ドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを  
 用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末  
 5 として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (4H, m), 2.98-3.02 (4H, m), 3.11 (4H, br.),  
 4.69 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.31-7.49 (4H, m), 7.52 (1H, d,  $J =$   
 1.5 Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4\text{Hz}$ ), 9.13 (2H, br.), 10.93 (1H, s).

MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例 1 1 1

6-(5-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオ  
 キサジン-3 (4H)-オン 塩酸塩



参考例 4 5 で得た 2-(3-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジ  
 ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
 15 を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉  
 末として得た。

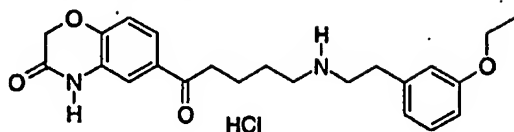
$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (4H, br.), 2.92-3.02 (6H, m), 3.13 (2H, br.),  
 3.75 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.82-6.84 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ),  
 20 7.23-7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$ ),  
 9.03 (2H, br.), 10.93 (1H, s).

MS  $m/z$ : 383  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 1 2

6-(5-[[2-(3-エトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオ

## キサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



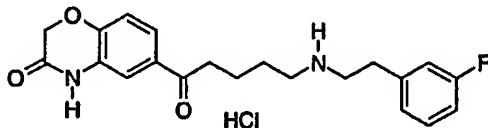
参考例 4 6 で得た 2-(3-エトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジ  
ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
5 を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉  
末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.67 (4H, br.), 2.91-  
3.02 (6H, m), 3.11 (2H, br.), 4.01 (2H, q,  $J = 6.9$ Hz), 4.68 (2H, s), 6.80-  
6.82 (3H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J =$   
10 1.8 Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4$ Hz), 9.02 (2H, br.), 10.93 (1H, s).

MS  $m/z$ : 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 1 1 3

6-(5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオ  
キサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



15

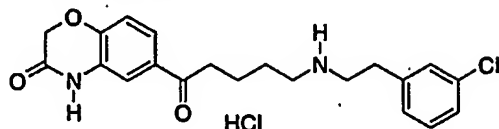
参考例 5 6 で得た 2-(3-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジ  
ヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉  
末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (4H, br.), 2.95-3.03 (6H, m), 3.14 (2H, br.),  
4.69 (2H, s), 7.06 (1H, d,  $J = 8.4$ Hz), 7.09-7.17 (3H, m), 7.34-7.42 (1H,  
m), 7.52 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4$ Hz), 9.04 (2H,  
br.), 10.93 (1H, s).

MS  $m/z$ : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例 1 1 4

6-(5-[[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



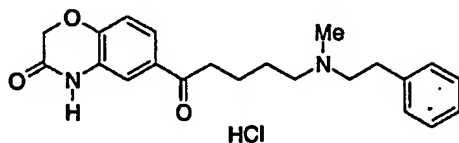
参考例 57 で得た 2-(3-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.67(4H, br.), 2.95-3.02(6H, m), 3.13(2H, br.), 4.69(2H, s), 7.06(1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.24-7.38(4H, m), 7.52(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.63(1H, dd,  $J = 8.3, 1.1\text{Hz}$ ), 9.06(2H, br.), 10.94(1H, s).

MS  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 115

6-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

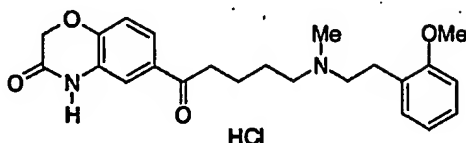
$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68(4H, br.), 2.81(3H, s), 2.98-3.44(8H, m), 4.67(2H, s), 7.04(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.51(5H, m), 7.49(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 9.93(1H, br.s), 10.88(1H, s).

MS  $m/z$ : 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 116

6-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-

ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例

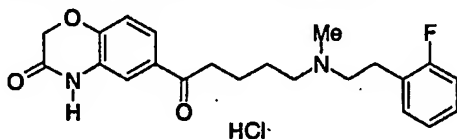
5 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68(4H, br.), 2.82(3H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 2.94-3.23(8H, br.), 3.82(3H, s), 4.67(2H, s), 6.92(1H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.21-7.29(2H, m), 7.50(1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 5.7, 1.3\text{Hz}$ ), 9.97(1H, br.s), 10.89(1H, s).

10 MS  $m/z$ : 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 1 7

6-[5-[[2-(2-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



15 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68(4H, br.), 2.82(3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.98-3.34(8H, br.), 4.67(2H, s), 7.04(1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.24(2H, m); 7.28-7.40(2H, m), 7.51(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J = 8.6, 2.2\text{Hz}$ ), 10.26(1H, br.s), 10.89(1H, s).

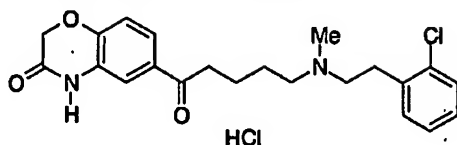
20 MS  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$

MS  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 1 8

6-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベ

ンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



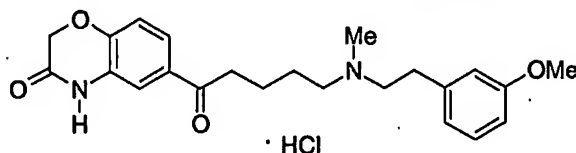
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69(4H, br.), 2.83(3H, s), 2.97(2H, t, J = 7Hz), 3.18(6H, m), 4.67(2H, s), 7.04(1H, d, J = 8.2Hz), 7.30-7.38(2H, m), 7.43-7.51(2H, m), 7.59(1H, d, J = 1.8Hz), 7.62(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 10.36(1H, br.s), 10.87(1H, s).

10 MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 1 9

6-[5-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



15 参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

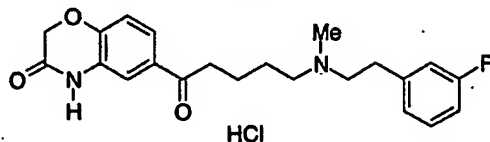
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68(4H, br.), 2.82(3H, d, J = 3.2Hz), 2.96-3.34(8H, br.), 3.76(3H, s), 4.67(2H, s), 6.81(1H, d, J = 1.6Hz), 6.86(2H, d, J = 5.6Hz), 7.04(1H, d, J = 5.8Hz), 7.25(1H, t, J = 5.2Hz), 7.50(1H, d, J = 1.6Hz), 7.61(1H, dd, J = 5.6, 1.4Hz), 9.68(1H, br.s), 10.89(1H, s).

20 MS m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 2 0



6-[5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-  
ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



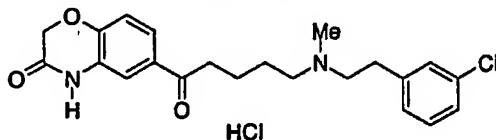
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
5 および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例  
9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68(4H, br.), 2.82(3H, d, J= 4.5Hz), 2.98-  
3.36(8H, br.), 4.67(2H, s), 7.02-7.19(4H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.50(1H,  
d, J = 2.1Hz), 7.63(1H, dd, J = 8.7, 2.1Hz), 9.69(1H, br.s), 10.88(1H,  
10 s).

MS m/z: 385 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 1 2 1

6-[5-[[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-  
ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



15

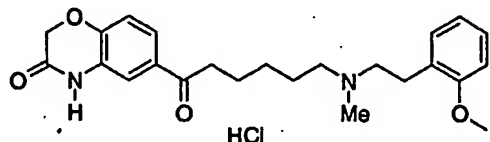
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
ンおよび N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9  
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68(4H, br.), 2.81(3H, d, J = 4.8Hz), 3.03-  
20 3.63(8H, br.), 4.67(2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.25-7.42(4H, m),  
7.51(1H, d, J = 1.8Hz), 7.62(1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 10.06(1H, br.s),  
10.90(1H, s).

MS m/z: 401 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 1 2 2

6-[6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-  
ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

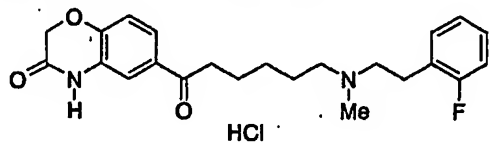


参考例 8 で得た 6-(6-ブロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オ  
ンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例  
9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31-1.41 (2H, m), 1.61-1.79 (4H, m), 2.79 (3H, d,  
J = 4.8Hz), 2.92-3.42 (8H, br.), 3.81 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.87-7.05 (3H,  
m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.2,  
2.0Hz), 10.13 (1H, br. s), 10.85 (1H, s).

MS m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 1 2 3

6-[6-[[2-(2-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-  
ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

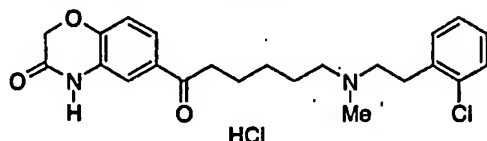


参考例 8 で得た 6-(6-ブロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オ  
ンおよび N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例  
9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32-1.42 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 2.81 (3H,  
s), 2.92-3.30 (8H, br.), 4.67 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.05-  
7.24 (2H, m), 7.29-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.61 (1H, dd, J =  
8.4, 1.8Hz), 10.60 (1H, br. s), 10.90 (1H, s).

MS m/z: 399 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 1 2 4

6-[6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



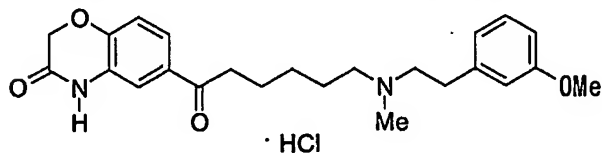
参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.33-1.43 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 2.85 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.12-3.21 (6H, m), 4.66 (2H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.37 (2H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0\text{Hz}$ ), 10.24 (1H, br.s), 10.87 (1H, s).

MS  $m/z$ : 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 2 5

6-[6-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



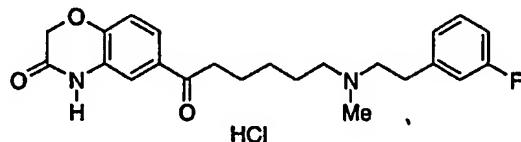
参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.34 (2H, br.), 1.61-1.78 (4H, m), 2.79 (3H, d,  $J = 3.8\text{Hz}$ ), 2.96-3.26 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.84 (3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 10.5 (1H, br.s), 10.91 (1H, s).

MS  $m/z$ : 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 2 6

6-[6-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-  
ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



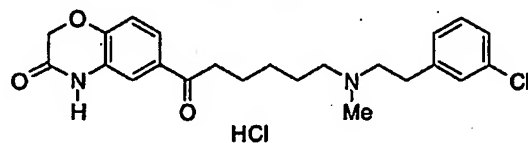
参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
5 および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例  
9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.44-1.52 (2H, br.), 1.73-1.86 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.00-3.19 (4H, m), 3.23-3.49 (4H, m), 4.67 (2H, s), 6.98-7.15 (4H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ).

10 MS  $m/z$ : 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 2 7

6-[6-[[2-(3-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-ベン  
ゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



15 参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン  
および N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9  
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

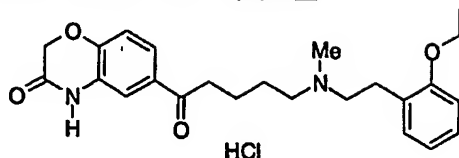
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33-1.40 (2H, br.), 1.62-1.76 (4H, m), 2.80 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.93-3.63 (8H, m), 4.67 (2H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.26-7.30 (4H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 10.5 (1H, br.s), 10.9 (1H, s).

20 MS  $m/z$ : 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 2 8

6-[5-[[2-(2-エトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-

ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



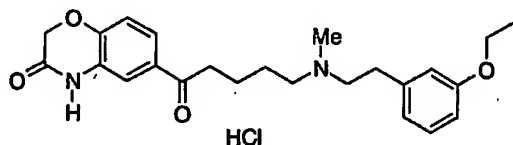
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-エトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.56-1.63 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.5), 2.57-2.62 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.99-4.06 (2H, m), 4.68 (2H, s), 5.60 (1H, br. s), 6.80-6.89 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.10-7.26 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz).

MS m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 129

6-[5-[[2-(3-エトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



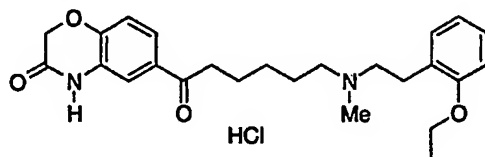
参考例 7 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(3-エトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.53-1.61 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.57-2.63 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.9Hz), 4.67 (2H, s), 5.60 (1H, br. s), 6.69-6.78 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz).

MS m/z: 411 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 130

6-[6-[[2-(2-エトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



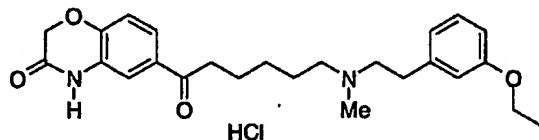
参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(2-エトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37-1.44 (5H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.55-2.64 (2H, m), 2.76-2.93 (4H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.32 (1H, br.s), 6.78-6.89 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.2Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.0Hz).

MS m/z: 425 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 131

6-[6-[[2-(3-エトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩



参考例 8 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンおよび N-[2-(3-エトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

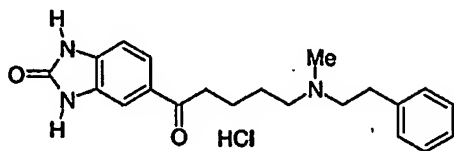
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32-1.42 (5H, m), 1.49-1.59 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.59-2.66 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.97-4.04 (2H, m), 4.67 (2H, s),

5.38 (1H, br. s), 6.69-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 425  $[M+H]^+$

### 実施例 132

- 5 5-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 参考例 9 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点  $240^\circ\text{C}$  の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.65-1.75 (4H, m), 2.80 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.00-3.08 (6H, m), 3.23 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.26-7.36 (5H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 10.28 (1H, s), 10.94 (1H, s), 11.09 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

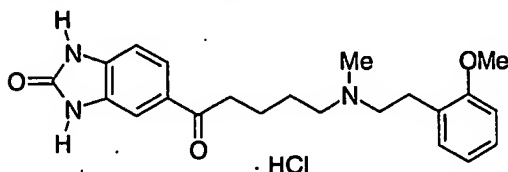
- 15 計算値: C, 62.69; H, 6.91; N, 10.44.

実験値: C, 62.87; H, 6.63; N, 10.37.

MS  $m/z$ : 352  $[M+H]^+$

### 実施例 133

- 20 5-[5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



参考例 9 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、

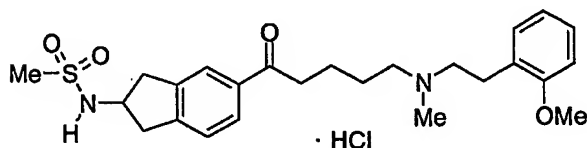
実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 169-180℃ (封管中；分解) の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65-1.75 (4H, m), 2.80 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ),  
2.92-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 7.21-  
5 7.30 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$ ), 10.09 (1H, br.s),  
10.95 (1H, s), 11.09 (1H, s).

MS  $m/z$ : 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 1 3 4

N-(5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-  
10 ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

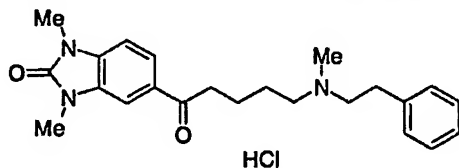


参考例 2 3 3 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-  
2-イル]メタンスルホンアミドおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチ  
15 ルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非  
晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52-1.81 (4H, m), 2.33 (3H, s),  
2.47 (2H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.93 (4H, m), 3.00  
(3H, s), 3.35 (2H, dd,  $J = 16.4, 7.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.32 (1H, m),  
20 5.08 (1H, br), 6.81-6.90 (2H, m), 7.11-7.30 (3H, m), 7.78 (2H, m).

#### 実施例 1 3 5

1,3-ジメチル-5-[5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒ  
ドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩





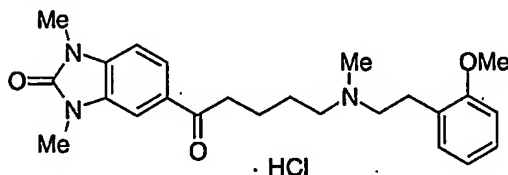
参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 142-157℃(封管中；分解)の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基；300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.69(2H, m), 1.73-1.83(2H, m), 2.31(3H, s), 2.44-2.49(2H, m), 2.58-2.64(2H, m), 2.75-2.80(2H, m), 2.98-3.03(2H, m), 3.46(3H, s), 3.47(3H, s), 6.99(1H, d, J = 8.1Hz), 7.15-7.30(5H, m), 7.63(1H, d, J = 1.5Hz), 7.69(1H, dd, J = 8.3, 1.7Hz).

MS m/z: 380 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 実施例 136

5-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 参考例 10 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 125-140℃(封管中；分解)の無色結晶として得た。

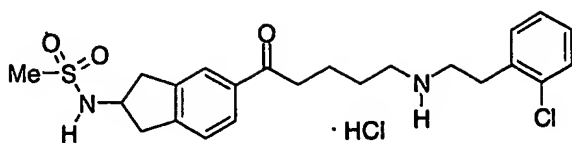
- 15 <sup>1</sup>H NMR(フリー塩基；200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.84(4H, m), 2.39(3H, s), 2.51-2.69(4H, m), 2.77-2.87(2H, m), 2.99-3.06(2H, m), 3.46(3H, s), 3.47(3H, s), 3.82(3H, s), 6.82-6.91(2H, m), 6.99(1H, d, J = 8.0Hz), 7.14-7.23(2H, m), 7.63(1H, d, J = 1.6Hz), 7.69(1H, dd, J = 8.4, 1.4Hz).

MS m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 137

- 25 N-[5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

331



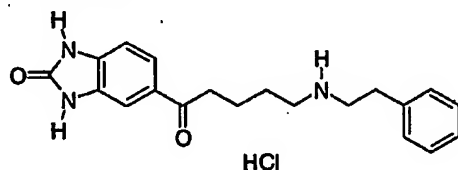
参考例 2 3 3 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミドおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用い、参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融

5 点 156-158℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.81 (4H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, m), 2.64-2.98 (6H, m), 3.01 (3H, s), 3.35 (2H, dd, J = 16.4, 7.2 Hz), 4.30 (1H, m), 5.08 (2H, br), 7.07-7.34 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 10 実施例 1 3 8

5-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



参考例 9 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 259℃ (封管中) の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (4H, m), 2.93-3.13 (8H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.26-7.37 (5H, m), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.88 (2H, br.s), 10.95 (1H, s), 11.10 (1H, s).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl として

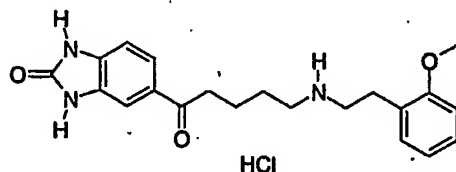
計算値 : C, 64.25; H, 6.47; N, 11.24.

実験値 : C, 63.88; H, 6.50; N, 11.22

MS m/z: 338 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 139

5-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



5. 参考例9で得た5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例19および実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点213℃(封管中)の無色結晶として得た。
- $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67(4H, m), 2.94-3.04(8H, m), 3.80(3H, s), 6.89-6.94(1H, m), 6.99-7.04(2H, m), 7.17-7.29(2H, m), 7.50(1H, s), 7.69(1H, dd,  $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$ ), 8.86(2H, br.s), 10.95(1H, s), 11.10(1H, s).

元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  として

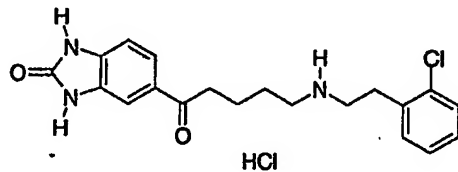
計算値: C, 62.45; H, 6.49; N, 10.40.

実験値: C, 62.20; H, 6.42; N, 10.38

- 15 MS  $m/z$ : 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 140

5-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 20 参考例9で得た5-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンおよび2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例19および実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点233℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (4H, m), 2.99-3.11 (8H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.31-7.48 (5H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6\text{Hz}$ ), 8.99 (2H, br. s), 10.95 (1H, s), 11.14 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$  として

5 計算値: C, 58.83; H, 5.68; N, 10.29.

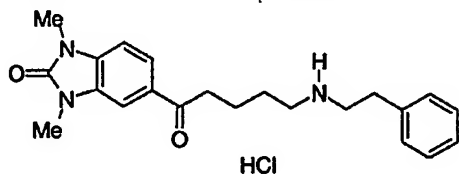
実験値: C, 58.51; H, 5.53; N, 10.26.

MS  $m/z$ : 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 4 1

1,3-ジメチル-5-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-

10 2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



参考例 5 8 で得た 5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチルを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 187-189℃

15 (封管中) の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (4H, m), 2.95-3.00 (4H, m), 3.11 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 7.26-7.38 (6H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$ ), 9.03 (2H, br. s).

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

20 計算値: C, 65.74; H, 7.02; N, 10.45.

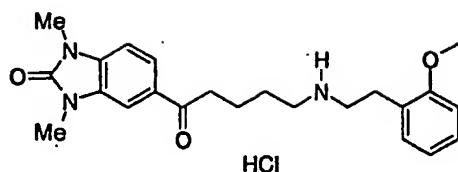
実験値: C, 65.38; H, 7.07; N, 10.55.

MS  $m/z$ : 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 4 2

5-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,3-ジメチル-

25 1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 参考例 59 で得た 5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 178℃ (封管中) の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70(4H, m), 2.91-3.13(8H, m), 3.36(3H, s), 3.38(3H, s), 3.80(3H, s); 6.89-6.94(1H, m), 6.99-7.02(1H, s), 7.17-7.20(1H, m); 7.23-7.29(2H, m), 7.74(1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$ ), 8.92(2H, br. s).

- 10 元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  として

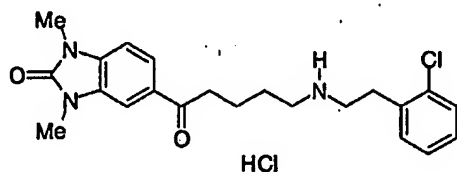
計算値: C, 63.95; H, 7.00; N, 9.73.

実験値: C, 63.72; H, 6.95; N, 9.75.

MS  $m/z$ : 396  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 143

- 15 5-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 参考例 60 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 168-169℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71(4H, m), 3.01-3.11(8H, m), 3.36(3H, s), 3.38(3H, s), 7.26-7.49(5H, m), 7.74(1H, d,  $J = 1.2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J =$

8.1, 1.5Hz), 9.03 (2H, br.s).

元素分析  $C_{22}H_{26}N_3O_2Cl \cdot HCl$  として

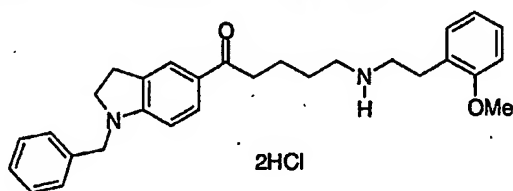
計算値: C, 60.55; H, 6.24; N, 9.62.

実験値: C, 60.33; H, 6.25; N, 9.62.

5 MS m/z: 400  $[M+H]^+$

#### 実施例 1 4 4

1-(1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 2 塩酸塩



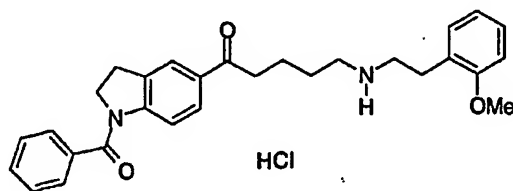
- 10 参考例 6 1 で得た 5-(1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(280mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(212mg)を融点 88-89℃の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61-1.65(4H, m), 2.85-3.00(10H, m), 3.47(2H, t,  $J = 8.5$ Hz), 3.78(3H, s), 4.43(2H, s), 6.57(1H, d,  $J = 8.3$ Hz), 6.89(1H, t,  $J = 8.3$ Hz), 6.98(1H, d,  $J = 8.0$ Hz), 7.17(1H, d,  $J = 7.5$ Hz), 7.22-7.35(6H, m), 7.58(1H, br), 7.61(1H, s), 7.70(1H, d,  $J = 8.3$ Hz), 9.09(2H, s).

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 3336, 2950, 2786, 1687, 1602, 1496, 1454, 1246, 753.

#### 20 実施例 1 4 5

1-(1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

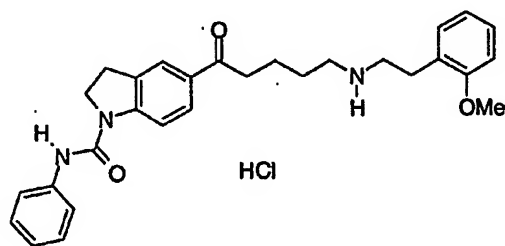


参考例 6 2 で得た 5-(1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 151-152℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.61-1.71(4H, m), 2.98-3.03(8H, m), 3.18(2H, t, J = 8.0Hz), 3.79(3H, s) 4.05(2H, t, J = 8.3Hz), 6.89(1H, t, J = 7.5Hz), 6.98(1H, d, J = 7.5Hz), 7.17(1H, d, J = 7.5Hz), 7.24(1H, t, J = 7.5Hz), 7.47-7.60(6H, m), 7.85(1H, d, J = 6.6Hz), 7.87(1H, s), 9.19(2H, s).  
 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3336, 2948, 2781, 1680, 1644, 1602, 1495, 1440, 1386,  
 10 1334, 1254, 762.

#### 実施例 1 4 6

5-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-N-フェニル-1-インドリンカルボキサミド 塩酸塩



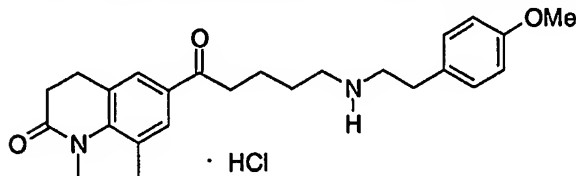
- 15 参考例 6 3 で得た 5-[1-(アニリノカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 205-206℃(分解)の無色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.68(4H, m), 2.93-3.03(8H, m), 3.21(2H, t, J = 8.5Hz), 3.79(3H, s), 4.23(2H, t, J = 8.3Hz), 6.89(1H, t, J = 7.5Hz), 6.98(1H, d, J = 8.3Hz), 7.02(1H, t, J = 7.5Hz), 7.17(1H, d, J = 7.5Hz), 7.24(1H, t, J = 7.5Hz), 7.29(2H, t, J = 6.6Hz), 7.59(2H, d, J = 8.5Hz), 7.79(1H, s), 7.82(1H, d, J = 8.5Hz), 7.93(1H, d, J = 8.5Hz), 8.78(1H, s), 9.10(2H, s).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3400, 2936, 2771, 1680, 1597, 1539, 1491, 1445, 1340, 1246, 752.

#### 実施例 1 4 7

8-(5-{[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラ

5 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 7 9 で得た 2-(4-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.23g)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 179-181℃の無色結晶(914mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.85-3.15 (10H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.73 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

15 元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

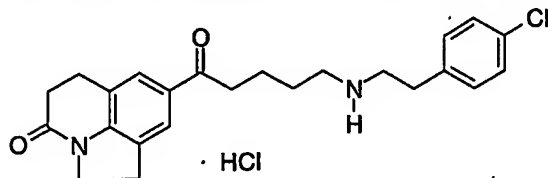
計算値: C, 66.43; H, 7.14; N, 6.20.

実験値: C, 66.41; H, 7.04; N, 6.06.

#### 実施例 1 4 8

8-(5-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒ

20 ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 8 0 で得た 2-(4-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸



tert-ブチル(941mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点193-195℃の無色結晶(708mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.8Hz),  
2.75-3.25 (10H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz),  
5 7.31 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.73 (2H, s), 9.05-  
9.30 (2H, br).

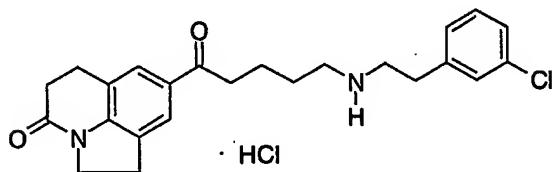
元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl として

計算値: C, 64.43; H, 6.31; N, 6.26.

実験値: C, 64.07; H, 6.40; N, 6.07.

#### 10 実施例149

8-(5-{[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒ  
ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

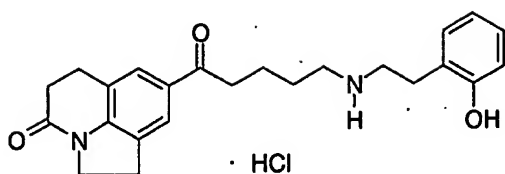


参考例81で得た 2-(3-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-  
15 テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(1.19g)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題  
化合物を融点157-159℃の無色結晶(972mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.80 (4H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.8Hz),  
2.85-3.20 (10H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz),  
20 7.20-7.45 (4H, m), 7.73 (2H, s), 8.80-9.05 (2H, br).

#### 実施例150

8-(5-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テト  
ラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 8 2 で得た 2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル(637mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物を融点 112-113℃の無色結晶(530mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
2.85-3.10 (10H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ),  
4.50-5.50 (1H, br), 6.73 (1H, dt,  $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J = 7.8,$   
1.2Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.00-9.20 (2H,  
br).

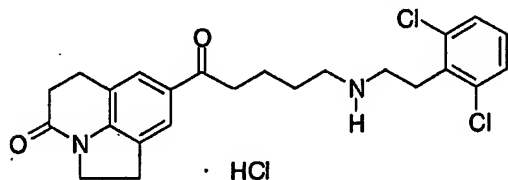
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 61.99; H, 7.15; N, 6.02.

実験値: C, 61.97; H, 6.87; N, 5.88.

#### 実施例 151

8-(5-([2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-1,2,5,6-テ  
トラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 8 3 で得た 2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバ  
ミン酸 tert-ブチル(1.08g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物を融点 172-174℃の無色結晶(618mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
2.90-3.10 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.25-3.35 (2H, m), 3.98 (2H,

t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.7, 7.5\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.25-9.50 (2H, br).

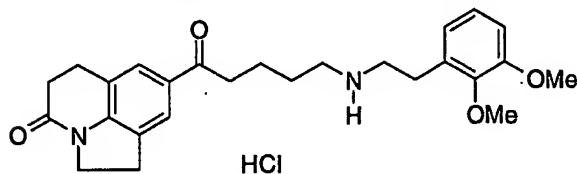
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 59.82; H, 5.65; N, 5.81.

5 実験値: C, 59.48; H, 5.67; N, 5.53.

#### 実施例 1 5 2

8-(5-{[2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



10 参考例 8 4 で得た 2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.13g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 154-156℃の無色結晶(708mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
 15 2.90-3.10 (10H, m), 3.16 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.8\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.80-9.10 (2H, br).

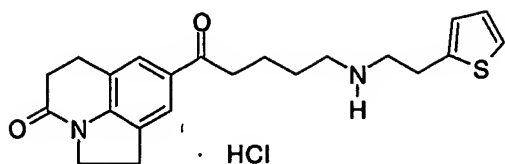
元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値: C, 64.79; H, 7.11; N, 5.81.

実験値: C, 64.34; H, 7.03; N, 5.55.

#### 実施例 1 5 3

8-(5-{[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

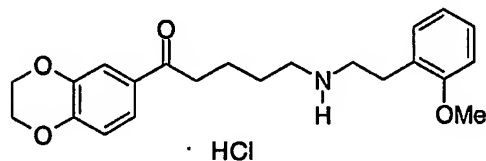


参考例 8 5 で得た 5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-i]キノリン-8-イル)ペンチル[2-(2-チエニル)エチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(1.44g)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
5 化合物を融点 167-169℃の無色結晶(700mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.8Hz),  
2.90-3.05 (6H, m), 3.10-3.30 (6H, m), 3.98 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.95-7.00  
(2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 4.8, 1.5Hz), 7.72 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.10-  
9.30 (2H, br).

#### 10 実施例 1 5 4

1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)  
エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

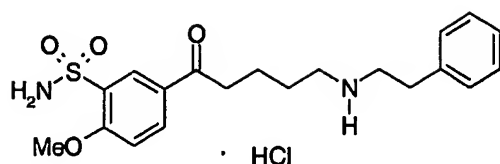


参考例 8 6 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-5-オキソペ  
ンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.18g)を  
15 用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 172-174℃  
の無色結晶(752mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45-1.80 (4H, m), 2.90-3.15 (6H, m), 3.30-  
3.45 (6H, m), 3.80 (3H, s), 6.90 (1H, t, J = 7.4Hz), 6.99 (1H, d, J =  
20 8.4Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.4, 1.8Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.73 (1H, d, J  
= 1.5Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.1, 1.5Hz), 8.95-9.15 (2H, br).

#### 実施例 1 5 5

2-メトキシ-5-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]ベンゼンスルホン  
アミド 塩酸塩



参考例 8 7 で得た 5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 166-168℃の無色結晶 (833mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 3.98 (3H, s), 7.20-7.40 (8H, m), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.1\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 8.80-9.10 (2H, br).

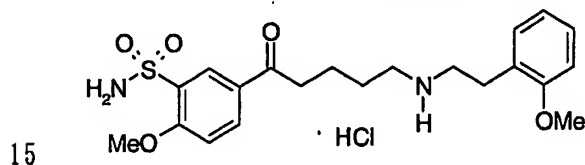
元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

10 計算値 : C, 55.10; H, 6.47; N, 6.43.

実験値 : C, 55.08; H, 6.37; N, 6.28.

実施例 1 5 6

2-メトキシ-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩



15

参考例 8 8 で得た 5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(740mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 139-141℃の無色結晶(504mg)として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.10 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.89 (1H, dt,  $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 7.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (3H, m), 7.31 (1H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.80-9.05 (2H, br).

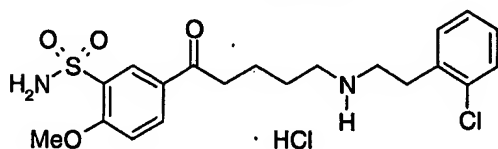
元素分析  $C_{21}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 : C, 54.13; H, 6.49; N, 6.01.

実験値 : C, 54.71; H, 6.50; N, 5.86.

実施例 157

- 5 5-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-2-メトキシベンゼン  
スルホンアミド 塩酸塩



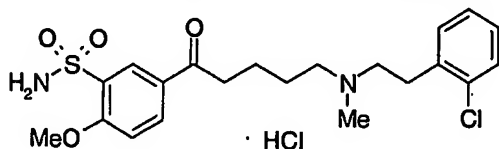
- 参考例 89 で得た 5-[3-(アミノスルホニル)-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 161-163℃の無色結晶(845mg)として得た。

$^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 3.99 (3H, s), 7.20-7.50 (7H, m), 8.21 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$ Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.1$ Hz), 9.00-9.20 (2H, br).

- 15 元素分析  $C_{20}H_{25}ClN_2O_4S \cdot HCl$  として  
計算値 : C, 52.06; H, 5.68; N, 6.07.  
実験値 : C, 52.04; H, 5.72; N, 5.93.

実施例 158

- 5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2-メトキシベンゼン  
スルホンアミド 塩酸塩



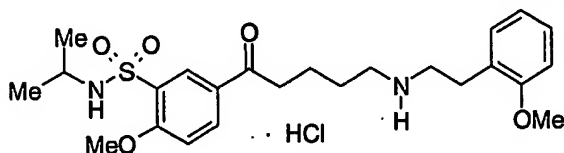
参考例 66 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(800mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(533mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(126mg) を淡黄色

非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.80 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.50-5.50 (2H, br), 7.00-7.40 (5H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.20-8.30 (1H, m).

## 5 実施例 159

N-イソプロピル-2-メトキシ-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)ベンゼンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 90 で得た 5-{3-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-4-メトキシフェニル}-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1.36g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 164-166°C の無色結晶 (601mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.96 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.40 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (4H, m), 8.25 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 8.90-9.10 (2H, br).

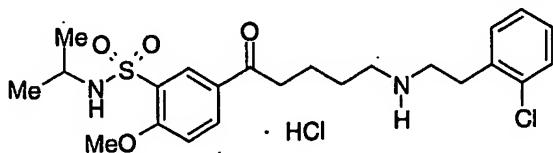
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$  として

計算値: C, 57.76; H, 7.07; N, 5.61.

実験値: C, 57.41; H, 7.21; N, 5.51.

## 20 実施例 160

5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 91 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{3-[(イソプロピルアミノ)ス

ルホニル]-4-メトキシフェニル]-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル  
(1.28g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点  
179-181℃の無色結晶(1.00g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.60-1.80 (4H, m),  
5 2.90-3.50 (9H, m), 4.01 (3H, s), 7.25-7.50 (6H, m), 8.25 (1H, dd, J =  
8.4, 2.2Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.00-9.25 (2H, br).

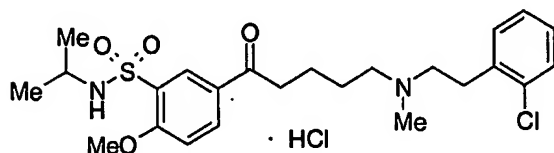
元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl として

計算値: C, 54.87; H, 6.41; N, 5.56.

実験値: C, 54.67; H, 6.33; N, 5.33.

#### 10 実施例 161

5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-N-イソプロ  
ピル-2-メトキシベンゼンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 67 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンゼ  
15 ンスルホンアミド(800mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルア  
ミン(470mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(536mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.50-1.80  
(4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.55-2.70 (2H, m), 2.85-  
20 2.90 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.30-3.55 (1H, m), 4.07 (3H, s),  
4.85-4.95 (1H, m), 7.05-7.35 (5H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.8, 2.2Hz),  
8.50 (1H, d, J = 2.2Hz).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

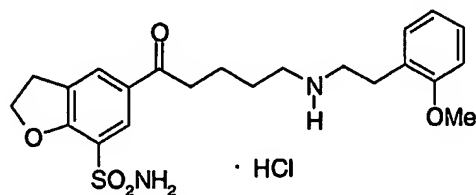
計算値: C, 54.75; H, 6.70; N, 5.32.

25 実験値: C, 54.45; H, 6.94; N, 5.11.

#### 実施例 162



5-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 9 2 で得た 5-[7-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(990mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(781mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50-1.90 (4H, m), 2.95-3.25 (8H, m), 3.41 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.89 (3H, s), 4.91 (2H, t, J = 8.6Hz), 6.90-7.10 (2H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.50 (2H, s), 8.71 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.95-9.25 (2H, br).

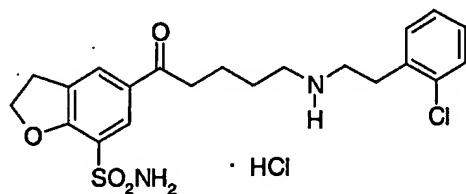
元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 55.28; H, 6.33; N, 5.86.

実験値: C, 55.48; H, 6.50; N, 5.61.

#### 15 実施例 1 6 3

5-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 9 3 で得た 5-[7-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(900mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 168-170℃ の無色結晶(743mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 3.32

(2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 4.82 (2H, t,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.25-7.55 (6H, m), 8.11 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.10-9.40 (2H, br).

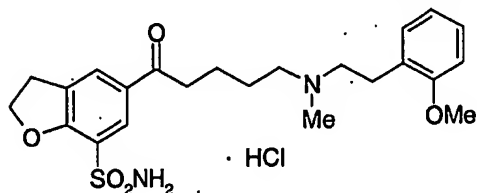
元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 52.88; H, 5.58; N, 5.87.

5 実験値 : C, 52.93; H, 5.42; N, 5.66.

#### 実施例 164

5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



10 参考例 70 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (1.00g) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン (625mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (527mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.80 (4H, m), 2.36 (3H, s),  
 15 2.52 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.60-2.65 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 3.00-5.00 (2H, br), 3.04 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.87 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.19 (1H, s).

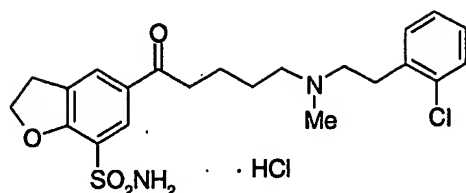
元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値 : C, 56.14; H, 6.56; N, 5.69.

実験値 : C, 55.83; H, 6.81; N, 5.45.

#### 実施例 165

5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩

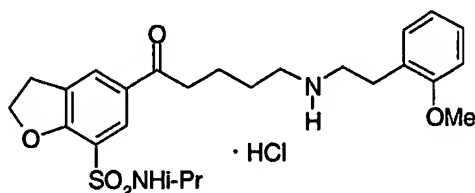


参考例 70 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (800mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン (513mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5 (519mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.80 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.55-2.65 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.32 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 3.50-5.50 (2H, br), 4.88 (2H, t,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.18 (1H, s).

#### 10 実施例 166

N-イソプロピル-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 94 で得た 5-(7-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 157-159℃の無色結晶 (707mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.99 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.60-1.85 (4H, m), 2.80-3.15 (7H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.82 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 8.90-9.15 (2H, br).

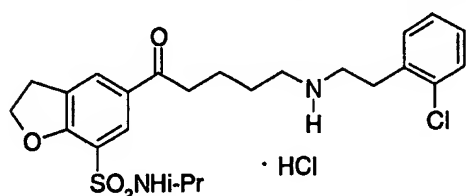
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$  として

計算値 : C, 58.75; H, 6.90; N, 5.48.

実験値 : C, 58.33; H, 6.92; N, 5.31.

# 実施例 167

5-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 95 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{7-[(イソプロピルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル(2.10g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 149-151℃の無色結晶(2.16g)として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.99 (6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.60-1.85 (4H, m), 2.90-3.20 (7H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 4.82 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (4H, m), 7.60 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 8.90-9.30 (2H, br).

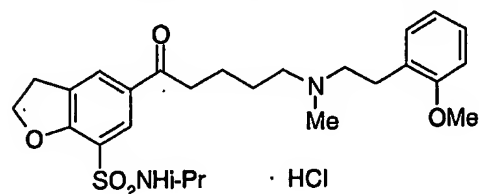
元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$  として

計算値 : C, 55.92; H, 6.26; N, 5.43.

- 15 実験値 : C, 55.78; H, 5.99; N, 5.26.

# 実施例 168

N-イソプロピル-5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



- 20 参考例 71 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド(1.00g) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン(551mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(470mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.45-1.80 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.50-2.60 (2H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.33 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.35-3.55 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.65-4.80 (1H, m), 4.86 (2H, t, J = 8.8Hz),  
 5 6.80-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.0Hz).

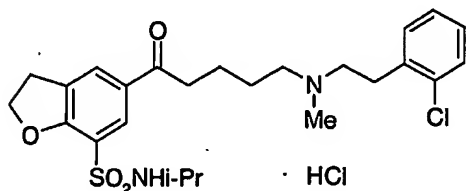
元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 58.47; H, 7.17; N, 5.24.

実験値: C, 58.53; H, 7.31; N, 5.15.

# 10 実施例 169

5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 71 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1-  
 15 ベンゾフラン-7-スルホンアミド (1.00g) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン (565mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (490mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (6H, d, J = 6.6Hz), 1.45-1.80 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-  
 20 3.00 (4H, m), 3.33 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.35-3.60 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 7.4Hz), 4.86 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.10-7.40 (4H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.0Hz).

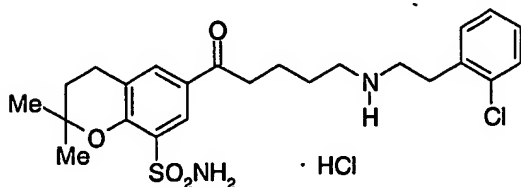
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 55.76; H, 6.55; N, 5.20.

25 実験値: C, 55.38; H, 6.72; N, 5.07.

## 実施例 170

6-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,2-ジメチル-8-クロマンズルホンアミド 塩酸塩



- 5 参考例 96 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(715mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(568mg) を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40 (6H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 1.87 (2H, t, J = 6.6Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.6Hz), 2.90-3.20 (8H, m), 7.01 (2H, s), 7.25-7.50 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.1Hz), 9.10-9.30 (2H, br).

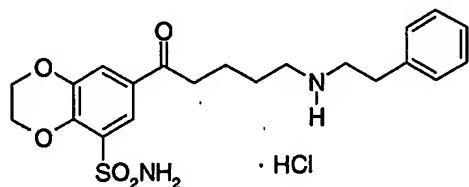
元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 54.96; H, 6.34; N, 5.34.

- 15 実験値: C, 55.00; H, 6.36; N, 5.11.

## 実施例 171

7-[5-[(2-フェニルエチル)アミノ}ペンタノイル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド 塩酸塩



- 20 参考例 97 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.05g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 152-154℃の無色結晶(832mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.20-7.40 (7H, m), 7.69 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 7.89 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 8.95-9.20 (2H, br).

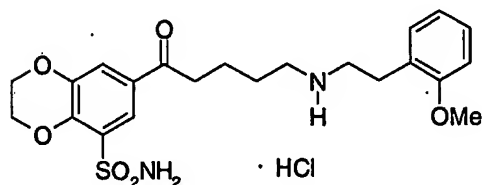
元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$  として

5 計算値 : C, 55.32; H, 6.19; N, 6.14.

実験値 : C, 55.15; H, 6.06; N, 6.00:

実施例 172

7-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド 塩酸塩



10

参考例 98 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(820mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 166-168℃の無色結晶(632mg)として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.85-3.10 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.30-4.40 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 6.90 (1H, t,  $J$  = 7.5Hz), 6.99 (1H, d,  $J$  = 8.1Hz), 7.17 (1H, d,  $J$  = 7.5Hz), 7.25 (1H, t,  $J$  = 7.5Hz), 7.36 (2H, s), 7.69 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 7.88 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 8.80-9.15 (2H, br).

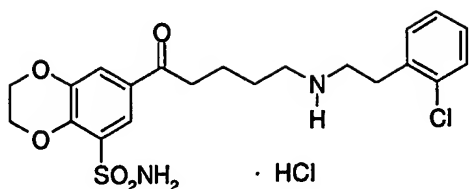
20 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}$  として

計算値 : C, 54.48; H, 6.03; N, 5.78.

実験値 : C, 54.12; H, 6.13; N, 5.64.

実施例 173

7-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1,4-  
25 ベンゾジオキシン-5-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 99 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ  
ン-6-イル]-5-オキソペンチル [2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸  
tert-ブチル (1.08g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
5 化合物を融点 178-180℃の無色結晶 (850mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 4.30-  
4.40 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.25-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d,  $J$  =  
2.1Hz), 7.88 (1H, d,  $J$  = 2.1Hz), 8.95-9.25 (2H, br).

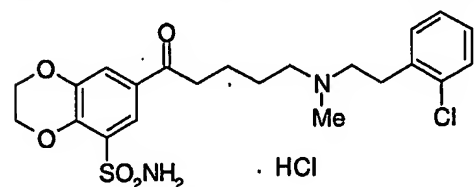
元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  として

10 計算値 : C, 49.71; H, 5.56; N, 5.52.

実験値 : C, 49.72; H, 5.61; N, 5.35.

#### 実施例 174

7-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-2,3-ジヒ  
ドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-5-スルホンアミド 塩酸塩



15

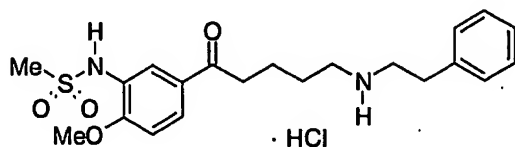
参考例 75 で得た 5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-1-  
ペンタノン (1.00g) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン  
(565mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(490mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.75 (4H, m), 2.31 (3H, s),  
2.45 (2H, t,  $J$  = 7.2Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 4.00-5.50  
(2H, br), 4.30-4.40 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 7.05-7.35 (4H, m), 7.63  
(1H, s), 7.98 (1H, s).



## 実施例 175

N-(2-メトキシ-5-{5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}フェニル)メタン  
スルホンアミド 塩酸塩



- 5 参考例 100 で得た 5-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-5-  
オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.32g) を用い  
て、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 131-133℃の無  
色結晶(945mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.75(4H, m), 2.85-3.20(8H, m), 2.96(3H,  
10 s), 3.89(3H, s), 7.15-7.40(6H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.85-9.15(2H, br),  
9.14(1H, s).

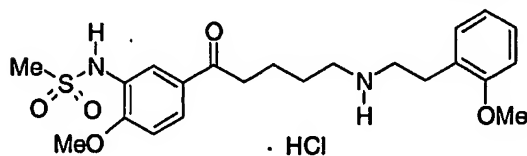
元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 56.05; H, 6.72; N, 6.23.

実験値: C, 56.18; H, 6.62; N, 6.25.

## 15 実施例 176

N-[2-メトキシ-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)フ  
ェニル]メタンスルホンアミド 塩酸塩



- 参考例 101 で得た 5-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-5-  
20 オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
(550mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点  
129-131℃の無色結晶(374mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.75(4H, m), 2.90-3.10(8H, m), 2.98(3H,  
s), 3.80(3H, s), 3.92(3H, s), 6.91(1H, t, J = 7.5Hz), 7.00(1H, d, J =

8.1Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.8\text{Hz}$ ), 8.85-9.05 (2H, br), 9.15 (1H, s).

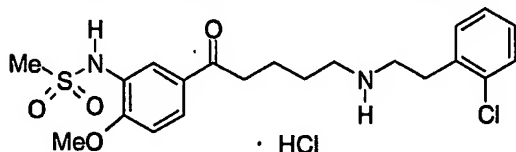
元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.05; H, 6.72; N, 5.84.

5 実験値: C, 55.20; H, 6.44; N, 5.80.

#### 実施例 177

N-[5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド 塩酸塩



10 参考例 102 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-5-オキソペンチル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.52g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 133-135°C の無色結晶 (1.03g) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-2.10 (4H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.92 (1H, s), 6.94 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.40 (4H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 5.7, 1.4\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 9.65-9.80 (2H, br).

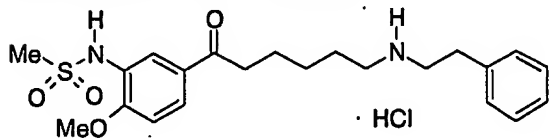
元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.07; H, 6.03; N, 5.78.

20 実験値: C, 52.43; H, 5.78; N, 5.81.

#### 実施例 178

N-(2-メトキシ-5-{6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル}フェニル)メタンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 103 で得た 6-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-6-オキソヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(918mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 136-138℃の無色結晶(751mg)として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45(2H, m), 1.55-1.75(4H, m), 2.85-3.10(8H, m), 2.98(3H, s), 3.92(3H, s), 7.15-7.40(6H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.95-9.20(2H, br), 9.16(1H, s).

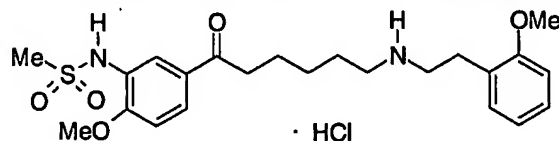
元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 54.82; H, 7.11; N, 5.81.

- 10 実験値 : C, 55.19; H, 7.34; N, 5.72.

#### 実施例 179

N-[2-メトキシ-5-(6-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)フェニル]メタンサルホンアミド 塩酸塩



- 15 参考例 104 で得た 6-[4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-6-オキソヘキシル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 142-144℃の無色結晶(802mg)として得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45(2H, m), 1.55-1.75(4H, m), 2.80-3.10(8H, m), 2.98(3H, s), 3.80(3H, s), 3.92(3H, s), 6.92(1H, t, J = 7.5Hz), 7.00(1H, d, J = 7.5Hz), 7.15-7.30(3H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.75-9.05(2H, br), 9.16(1H, s).

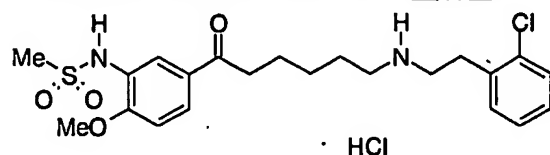
元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · HCl として

計算値 : C, 56.95; H, 6.86; N, 5.78.

- 25 実験値 : C, 56.61; H, 6.87; N, 5.69.

#### 実施例 180

N-[5-(6-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 105 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル(6-{4-メトキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-6-オキソヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.26g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 112-115℃の無色結晶(941mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45(2H, m), 1.55-1.75(4H, m), 2.80-3.00(8H, m), 2.98(3H, s), 3.92(3H, s), 7.19(1H, d, J = 8.7Hz), 7.25-7.50(4H, m), 7.80-7.90(2H, m), 8.90-9.20(2H, br), 9.16(1H, s).

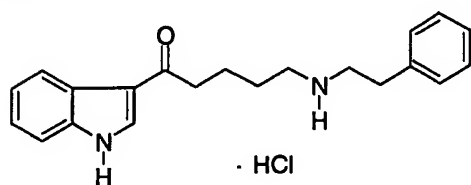
元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 53.01; H, 6.27; N, 5.62.

実験値 : C, 52.96; H, 6.24; N, 5.64.

実施例 181

1-(1H-インドール-3-イル)-5-[2-(フェニルエチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

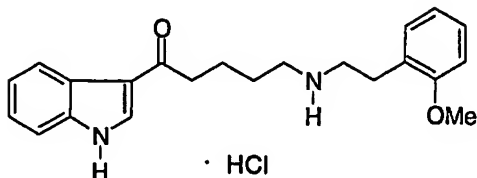


参考例 106 で得た 5-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 171-173℃の無色結晶(391mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.80(4H, m), 2.85-3.20(8H, m), 7.10-7.40(7H, m), 7.48(1H, d, J = 7.2Hz), 8.20(1H, d, J = 7.5Hz), 8.36(1H, d, J = 3.2Hz), 8.80-9.15(2H, br), 12.12(1H, s).

実施例 182

1-(1H-インドール-3-イル)-5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-ペン  
タノン 塩酸塩



参考例 107 で得た 5-(1H-インドール-3-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキ  
5 シフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(901mg) を用いて、実施例 1 と  
同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 143-145℃の無色結晶(672mg)と  
して得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.80(4H, m), 2.85-3.15(8H, m), 3.80(3H,  
s), 6.91(1H, t, J = 7.4Hz), 6.99(1H, d, J = 8.0Hz), 7.10-7.30(4H, m),  
10 7.45-7.55(1H, m), 8.15-8.25(1H, m), 8.37(1H, d, J = 3.2Hz), 8.95-9.20(2H,  
br), 12.12(1H, s).

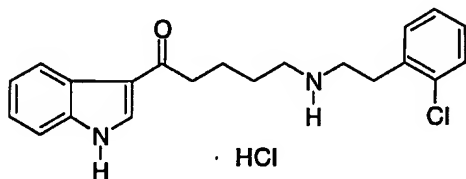
元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 2.0H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 62.48; H, 7.39; N, 6.62.

実験値: C, 62.48; H, 6.95; N, 6.30.

### 15 実施例 183

5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ペンタ  
ノン 塩酸塩



参考例 108 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1H-インドール-3-イル)-5-  
20 オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.00g) を用いて、実施例 1 と同様の  
の操作を行うことにより、表題化合物を融点 149-151℃の無色結晶(925mg)として  
得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.85(4H, m), 2.80-3.20(8H, m), 7.05-

7.50 (7H, m), 8.20 (1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J = 3.0\text{Hz}$ ), 9.05-9.30 (2H, br), 12.12 (1H, s).

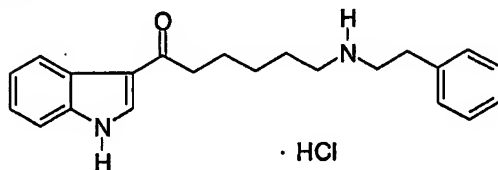
元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 56.63; H, 6.79; N, 6.29.

5 実験値 : C, 56.41; H, 6.17; N, 6.04.

#### 実施例 184

1-(1H-インドール-3-イル)-6-[(2-フェニルエチル)アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



10 参考例 109 で得た 6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(838mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 160-162℃ の無色結晶(650mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.80-3.20 (8H, m), 7.10-7.35 (7H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 8.35-8.40 (1H, m), 8.95-9.20 (2H, br), 12.05 (1H, s).

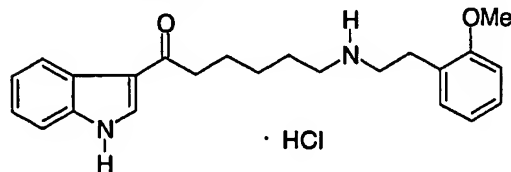
元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  として

計算値 : C, 71.24; H, 7.34; N, 7.55.

実験値 : C, 70.87; H, 7.45; N, 7.53.

#### 実施例 185

20 1-(1H-インドール-3-イル)-6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ヘキサノン 塩酸塩



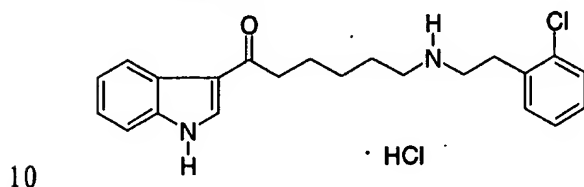
参考例 110 で得た 6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(688mg) を用いて、実施例 1 と

同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 171-173℃の無色結晶(552mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.91 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.0Hz), 8.85-9.05 (2H, br), 12.04 (1H, s).

#### 実施例 186

6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-(1H-インドール-3-イル)-1-ヘキサノン 塩酸塩



参考例 111で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[6-(1H-インドール-3-イル)-6-オキソヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル(860mg)を用いて、実施例 1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 151-153℃の無色結晶(791mg)として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.80-3.20 (8H, m), 7.15-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, d, J = 6.9Hz), 8.36 (1H, d, J = 3.0Hz), 9.10-9.30 (2H, br), 12.04 (1H, s).

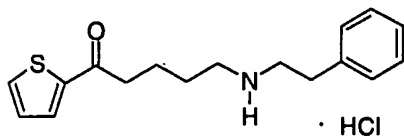
元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O · HCl · 2.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 58.67; H, 6.94; N, 6.22.

20 実験値: C, 58.04; H, 6.56; N, 6.01.

#### 実施例 187

5-[(2-フェニルエチル)アミノ]-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン 塩酸塩



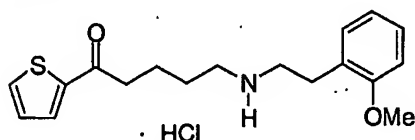
参考例 112で得た 5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル(2-フェニルエチル)カル

バミン酸 tert-ブチル(908mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 161-163℃の無色結晶(908mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 9.10-9.35 (2H, br).

# 5 実施例 188

5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン 塩酸塩



参考例 113 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.45g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 101-103℃の無色結晶(1.04g)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.10 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.91 (1H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (2H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.95-9.15 (2H, br).

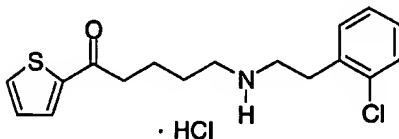
# 15 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 61.09; H, 6.84; N, 3.96.

実験値: C, 60.73; H, 6.62; N, 3.85.

# 実施例 189

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(2-チエニル)-1-ペンタノン 塩酸塩



参考例 114 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.47g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 146-147℃の無色結晶(1.09g)として得た。



$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 9.05-9.30 (2H, br).

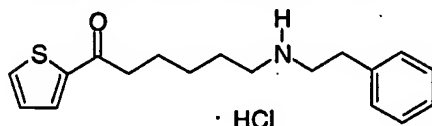
元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNOS} \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 56.98; H, 5.91; N, 3.91.

5 実験値: C, 56.76; H, 5.82; N, 3.96.

#### 実施例 190

6-[(2-フェニルエチル)アミノ]-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン 塩酸塩

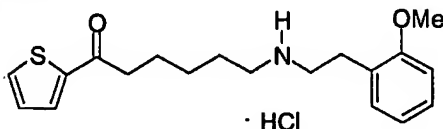


参考例 115 で得た 6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カル  
10 パミン酸 tert-ブチル(863mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 152-154℃の無色結晶(685mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.80-3.20 (8H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 9.00-9.20 (2H, br).

#### 実施例 191

15 6-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン 塩酸塩



参考例 116 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘ  
20 キシル]カルパミン酸 tert-ブチル(884mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 107-109℃の無色結晶(643mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.92 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (2H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.80-9.10 (2H,  
25 br).

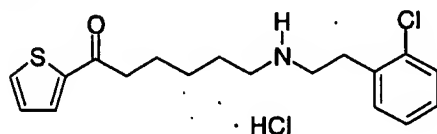
元素分析  $C_{19}H_{25}NO_2S \cdot HCl$  として

計算値 : C, 62.02; H, 7.12; N, 3.81.

実験値 : C, 61.80; H, 7.04; N, 3.88.

### 実施例 192

- 5 6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-(2-チエニル)-1-ヘキサノン 塩酸塩



- 参考例 117 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(2-チエニル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.07g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 149-151°C の無色結晶(849mg)として得た。

$^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.30-1.45(2H, m), 1.55-1.75(4H, m), 2.80-3.20(8H, m), 7.20-7.50(5H, m), 7.95-8.05(2H, m), 9.00-9.35(2H, br).

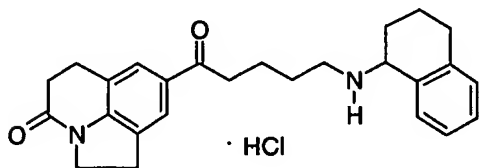
元素分析  $C_{18}H_{22}ClNOS \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値 : C, 55.38; H, 6.46; N, 3.59.

- 15 実験値 : C, 55.20; H, 6.57; N, 3.67.

### 実施例 193

(±)-8-[5-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミノ)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



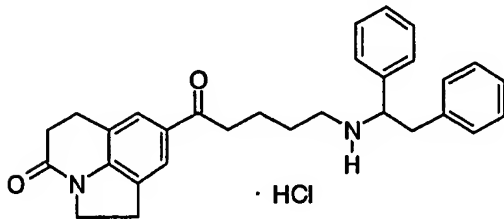
- 20 参考例 118 で得た (±)-5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)カルバミン酸 tert-ブチル(520mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(420mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.60-2.25(8H, m), 2.59(2H, t,  $J = 7.6Hz$ ),

2.65-3.05 (8H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.60-3.70 (1H, m), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (3H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 9.05-9.35 (2H, br).

#### 実施例 194

(±)-8-{5-[(1,2-ジフェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

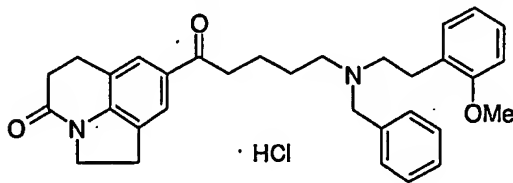


参考例 119 で得た (±)-1,2-ジフェニルエチル [5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (837mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 210-212℃の無色結晶 (472mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.45-1.80 (4H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.05 (5H, m), 3.10-3.25 (3H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.40-4.55 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 9.45-9.60 (1H, br), 9.85-10.05 (1H, br).

#### 実施例 195

8-{5-{ベンジル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



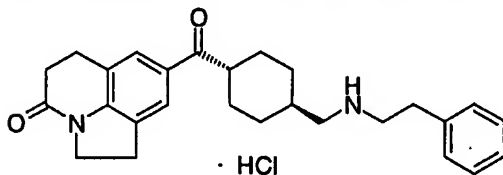
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン (500mg) および N-ベンジル-N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミン (455mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、

表題化合物(353mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.90 (6H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.8Hz), 2.60-3.30 (10H, m), 3.65 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 8.8Hz), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.35 (7H, m), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s).

# 5 実施例 196

trans-8-[(4-[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)カルボニル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 78 で得た trans-8-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩(1.00g) および炭酸カリウム(1.00g) のジメチルホルムアミド(3ml) 懸濁液に、(2-プロモエチル)ベンゼン(471mg) を室温にて滴下した。120℃で30分攪拌後、反応液に水(30ml)および酢酸エチル(30ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を無色油状物(500mg)として得た。さらに塩化水素-酢酸エチル溶液で処理することにより、表題化合物を融点 252-254℃の無色結晶(474mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-1.70 (5H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.3Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.75-2.90 (3H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.22 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.10-7.35 (5H, m), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, s).

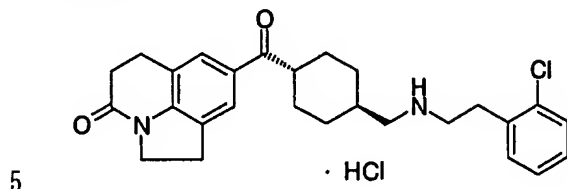
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl として

25 計算値: C, 70.19; H, 7.42; N, 6.06.

実験値: C, 70.58; H, 7.35; N, 5.81.

## 実施例 197

trans-8-{[4-({[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}メチル)シクロヘキシル]カルボニル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 78 で得た trans-8-{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩(758mg) およびメタンスルホン酸 2-(2-クロロフェニル)エチル(510mg) を用いて、実施例 196 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 271-273℃の無色結晶 (454mg) として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-1.70 (5H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.55 (2H, d, J = 6.3Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.80-2.95 (3H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.05-3.20 (1H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.10-7.40 (4H, m), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s).

15

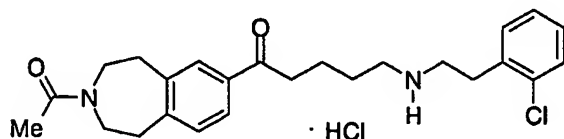
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 65.32; H, 6.70; N, 5.64.

実験値 : C, 65.70; H, 6.52; N, 5.54.

## 実施例 198

20 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-ペンタノン 塩酸塩



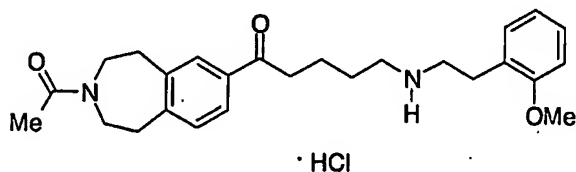
参考例 122 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 7-イル)-5-クロロ-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用

いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 117-119℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.91 (4H, m), 3.05 (8H, m), 3.56 (4H, m), 7.33-7.46 (5H, m), 7.77 (2H, m), 9.18 (2H, br).

#### 実施例 199

1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-{{2-(2-メトキシフェニル)エチル}アミノ}-1-ペンタノン 塩酸塩

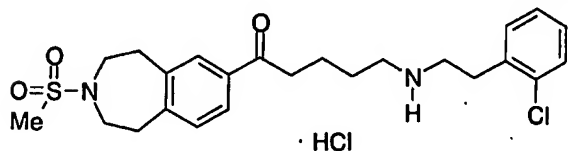


参考例 122 で得た 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-クロロ-1-ペンタノンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 93-94℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.93 (4H, m), 3.04 (8H, m), 3.58 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.17-7.33 (3H, m), 7.75 (2H, m), 8.83 (2H, br).

#### 実施例 200

5-{{2-(2-クロロフェニル)エチル}アミノ}-1-[3-(メチルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン 塩酸塩

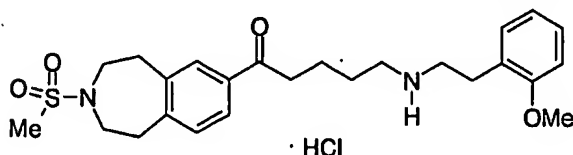


参考例 123 で得た 5-クロロ-1-[3-(メチルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 162-164℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (8H, m), 3.36 (8H, m), 7.33-7.46 (5H, m), 7.78 (2H, m), 8.99 (2H, br).

# 実施例 201

5-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ)-1-[3-(メチルスルホニル)-  
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン 塩酸塩

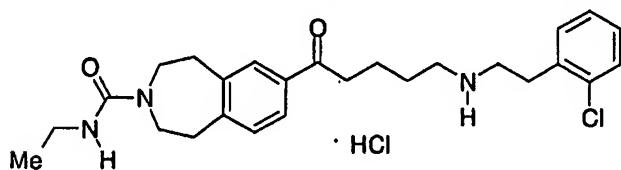


参考例 66 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミ  
ドおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、参考例 1  
9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶  
10 状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.96-3.07 (10H, m), 3.36 (6H, m), 3.80 (3H, s), 6.88-7.23 (2H, m), 7.17-7.36 (3H, m), 7.78 (2H, m), 8.88 (2H, br).

# 実施例 202

15 7-(5-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-N-エチル-1,2,4,5-  
テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド 塩酸塩

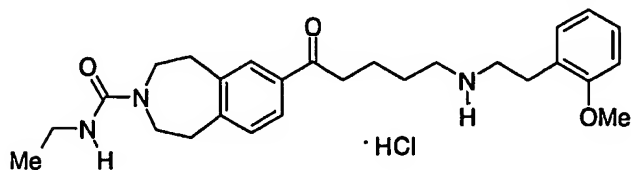


参考例 124 で得た 7-(5-クロロペンタノイル)-N-エチル-1,2,4,5-テトラヒド  
ロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミドおよび 2-(2-クロロフェニル)エチル  
20 アミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、  
表題化合物を融点 149-150℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.02 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.69 (4H, m), 2.91 (4H, m), 3.08 (10H, m), 3.49 (4H, m), 7.28-7.50 (5H, m), 7.75 (2H, m), 8.23 (1H, m), 9.11 (2H, br).

## 実施例 203

N-エチル-7-(5-([2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド 塩酸塩



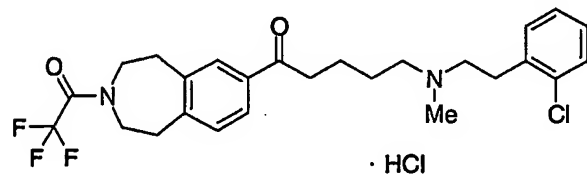
- 5 参考例 124 で得た 7-(5-クロロペンタノイル)-N-エチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミドおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 150-151℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.68 (4H, m), 2.90  
10 (4H, m), 3.07 (10H, m), 3.47 (4H, m), 3.80 (3H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.17-7.31 (3H, m), 7.73 (2H, m), 8.23 (1H, m), 9.01 (2H, br).

## 実施例 204

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン 塩酸

15 塩



- 参考例 120 で得た 5-クロロ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
20 表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

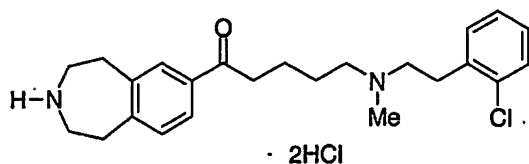
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.80 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.57-2.62 (2H, m), 2.86-3.07 (8H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 7.11-7.34 (5H, m), 7.75-7.78 (2H, m).



【0059】

## 実施例 205

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン 2塩酸塩



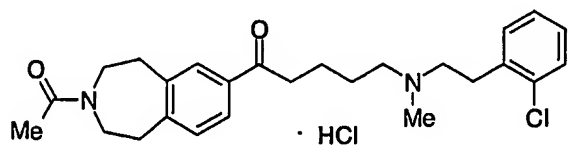
5

参考例 204 で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン (1.50g) のメタノール(40ml) - 水(40ml) 溶液に、炭酸カリウム (3.2g, 23.5mmol) を加えた。室温で 60 分攪拌後、溶媒を減圧下留去し、水 (100g) を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(1.2g) として得た。上記フリー塩基体のエタノール溶液を塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.57-2.62 (2H, m), 2.86-2.97 (13H, m), 7.10-7.34 (5H, m), 7.68-7.71 (2H, m).

## 実施例 206

20 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



実施例 205 で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン(294mg) およびトリエチルアミン(139 μl) のテトラヒドロフラン(2ml) 溶液に、アセチルク

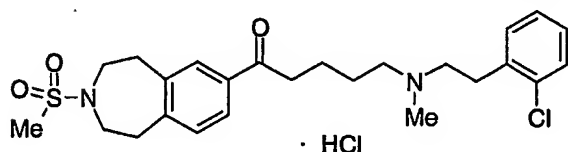
ロリド(54 $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、水(10g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(280mg)として得た。上記

5 フリー塩基体のエタノール溶液を塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(220mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.80 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.60-2.68 (2H, m), 2.88-3.00 (8H, m), 3.58-3.86 (4H, m), 7.12-7.34 (5H, m), 7.73-7.76 (2H, m).

# 10 実施例207

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(メチルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン 塩酸塩



実施例205で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-

15 (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン(223mg)およびトリエチルアミン(139 $\mu$ l)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、メチルスルホニルクロリド(45 $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、水(10g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精

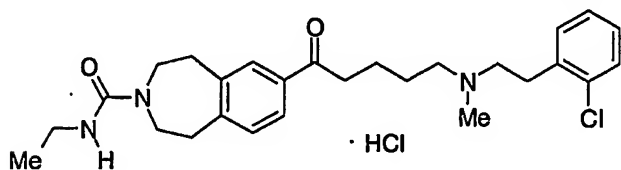
20 製することにより、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(230mg)として得た。上記フリー塩基体のエタノール溶液を塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(200mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.79 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.57-2.65 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86-2.99 (4H, m), 3.08-3.11 (4H, m), 3.43-3.49 (4H, m), 7.11-7.34 (5H, m), 7.74-7.77 (2H, m).

25

## 実施例 208

7-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-N-エチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド 塩酸塩

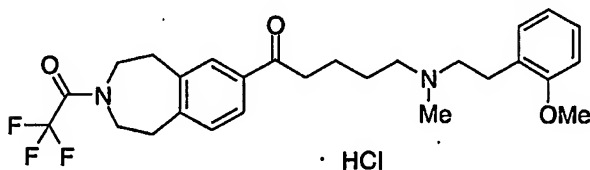


- 5 実施例 205 で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン(365mg)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液に、イソシアン酸エチル(74  $\mu$ l)を加えた。室温で60分攪拌後、水(10g)を加え、次いで酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(330mg)として得た。上記フリー塩基体のエタノール溶液を塩化水素(酢酸エチル溶液)で処理し、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(290mg)として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.16 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.58-1.77 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.63-2.69 (2H, m), 2.90-3.00 (8H, m), 3.31 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.54-3.59 (4H, m), 4.74 (1H, m), 7.11-7.32 (5H, m), 7.69-7.72 (2H, m).

## 実施例 209

- 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン



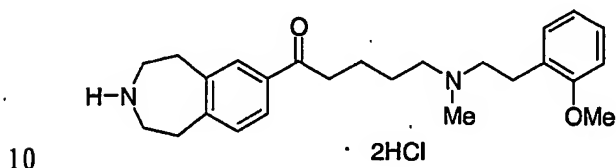
参考例 120 で得た 5-クロロ-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-メトキシフェ

ニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.80 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.57-2.62 (2H, m), 2.76-2.80 (2H, m), 2.93-3.06 (6H, m), 3.68-3.81 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, t, J = 9.2Hz), 7.12-7.27 (3H, m), 7.75-7.78 (2H, m).

#### 実施例 2 1 0

5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノン 2 塩酸塩

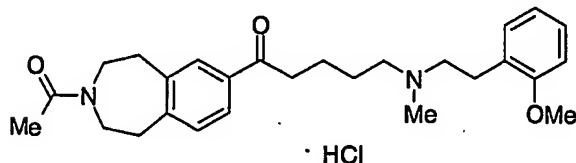


実施例 2 0 9 で得た 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノンを用いて、実施例 2 0 5 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57-1.79 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.53-2.60 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.91-2.96 (11H, m), 3.81 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.68-7.72 (2H, m).

#### 実施例 2 1 1

20 1-(3-アセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



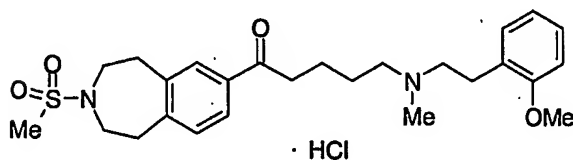
実施例 2 1 0 で得た 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノンを用いて、

実施例 206 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.80 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.51 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.58-2.65 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.93-3.00 (6H, m), 3.57-3.76 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 7.12-7.25 (3H, m), 7.73 (2H, m).

#### 実施例 212

5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[3-(メチルスルホニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ペンタノン 塩酸塩

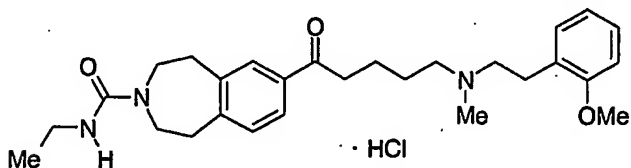


実施例 210 で得た 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノンをを用いて、実施例 207 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.80 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.58-2.69 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 3.06-3.12 (4H, m), 3.43-3.47 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 7.11-7.27 (3H, m), 7.73 (2H, m).

#### 20 実施例 213

N-エチル-7-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド 塩酸塩



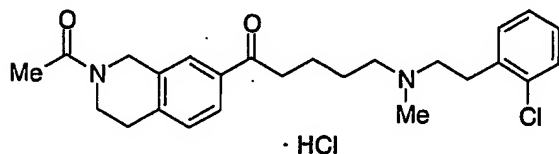
実施例 210 で得た 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-

(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ペンタノンを用いて、実施例 208 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.56-1.79 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.58-2.69 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 2.93-3.00 (6H, m), 3.32 (2H, q, J = 7.2Hz), 3.53-3.58 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.70 (1H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 7.12-7.21 (3H, m), 7.71 (2H, m).

#### 実施例 214

1-(2-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

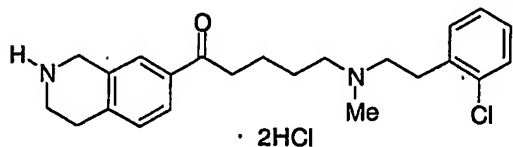


参考例 125 で得た 1-(2-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-クロロ-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.79 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (6H, m), 3.69 (2H, t, J = 5.8Hz), 4.67 (2H, s), 7.11-7.34 (5H, m), 8.83 (1H, s), 7.74-7.80 (2H, m).

#### 実施例 215

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ペンタノン 2 塩酸塩

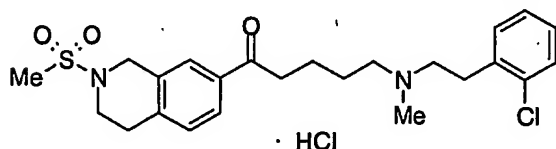


実施例 2 1 4 で得た 1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン(5.0g)の濃塩酸(150ml) 溶液を 130℃で2時間攪拌後、反応溶液の溶媒を減圧下留去することにより表題化合物の粗成績体を淡黄色固形物(4.2g) として得た。さらにエタノール-ジエチルエーテルからの再結晶により、表題化合物を融点 95℃(分解)の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.79 (4H, m), 2.21 (1H, br), 2.37 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.65 (2H, m), 2.88-3.26 (6H, m), 3.58 (2H, t, J = 5.8Hz), 4.10 (2H, s), 7.12-7.35 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

#### 実施例 2 1 6

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-[2-(メチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル]-1-ペンタノン 塩酸塩



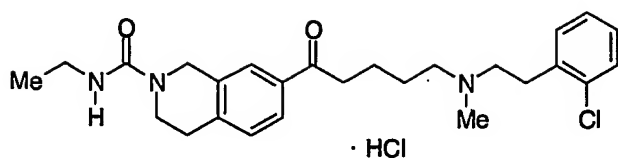
15 実施例 2 1 5 で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ペンタノンを用いて、実施例 2 0 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.79 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.65 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.26 (6H, m), 3.58 (2H, t, J = 5.8Hz), 4.50 (2H, s), 7.12-7.35 (5H, m), 7.71-7.81 (2H, m).

#### 実施例 2 1 7

7-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-N-エチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩

377

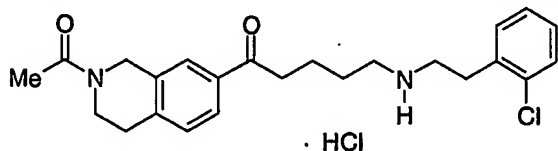


実施例 2 1 5 で得た 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-1-ペンタノンを用いて、実施例 2 0 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 1.57-1.78 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, m), 2.89-2.99 (6H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.13-7.34 (5H, m), 7.73-7.79 (2H, m).

#### 実施例 2 1 8

- 10 1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



- 参考例 1 2 5 で得た 1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-クロロ-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 78℃(分解)の無色結晶として得た。

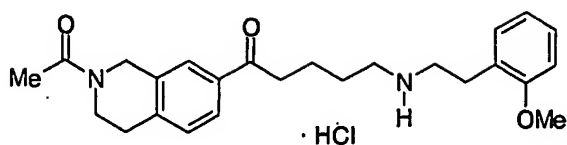
- 15  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.79 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.37 (1H, br), 2.48 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (6H, m), 3.69 (2H, t,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 7.11-7.34 (5H, m), 7.74-7.80 (2H, m).

#### 実施例 2 1 9

1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



378

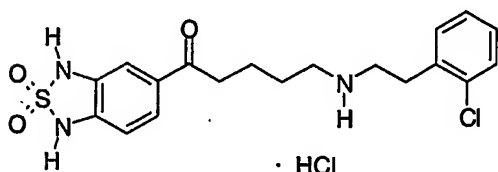


参考例 1 2 5 で得た 1-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-イソキノリニル)-  
5-クロロ-1-ペンタノンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、  
参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融  
5 点 78℃(分解)の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.79 (4H, m), 2.19 (3H, s),  
2.37 (1H, br), 2.48 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-2.98 (6H,  
m), 3.69 (2H, t, J = 5.8Hz), 3.80 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.11-7.34 (5H,  
m), 7.74-7.80 (2H, m).

#### 10 実施例 2 2 0

5-[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-  
2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

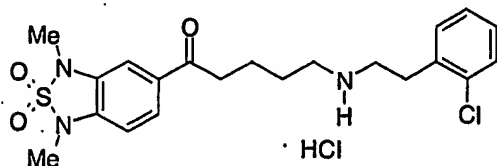


参考例 1 4 8 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒ  
15 ドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸  
tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
無色結晶として得た。

MS m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 2 2 1

20 5-[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-  
1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

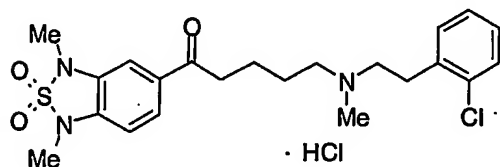


参考例 1 4 9 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 149-150℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61-1.80 (5H, m), 2.48-2.65 (4H, m), 2.65-2.99 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.35 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12-7.39 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz).

#### 実施例 2 2 2

- 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

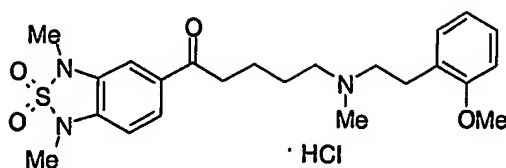


- 参考例 1 2 9 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61-1.80 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.65 (4H, m), 2.65-2.99 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.35 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.12-7.39 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4Hz).

#### 20 実施例 2 2 3

1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

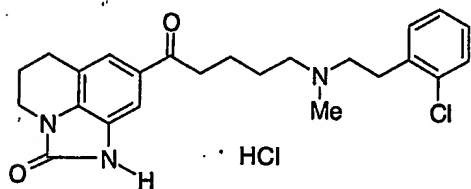


参考例 1 2 9 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.46-2.64 (4H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.34 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 6.82-6.91 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ).

#### 10 実施例 2 2 4

8-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

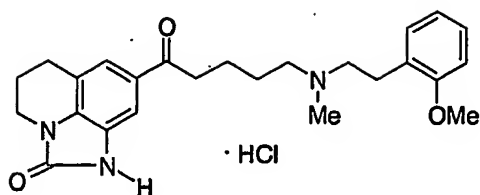


参考例 1 3 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.77 (4H, m), 2.14 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.49 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.87-3.00 (6H, m), 3.89 (2H, m), 7.11-7.35 (5H, m), 7.58 (1H, m), 10.91 (1H, s).

#### 実施例 2 2 5

8-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

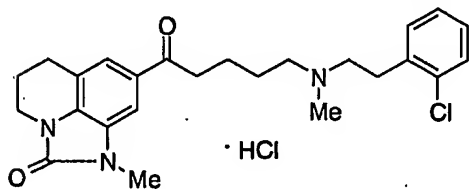


参考例 1 3 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ  
[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メ  
チルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融  
5 点 187℃(分解)の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.77 (4H, m), 2.16 (2H, m),  
2.36 (3H, s), 2.48-2.67 (4H, m), 2.78-3.00 (6H, m), 3.81 (3H, s), 3.88  
(2H, m), 6.81-6.90 (3H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.58 (1H,  
m).

#### 10 実施例 2 2 6

8-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1-メチル-  
5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



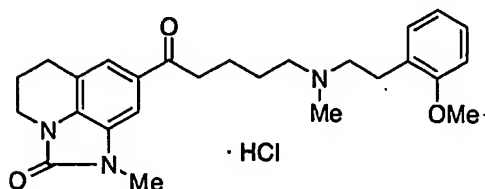
参考例 1 3 4 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミ  
15 ダゾ[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-  
メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.78 (4H, m), 2.10 (2H, m),  
2.34 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.86-3.00 (5H, m), 3.22 (1H,  
20 m), 3.44 (3H, s), 3.84 (2H, m), 6.87 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.11-7.34 (4H,  
m), 7.63 (1H, t, J = 8.4Hz).

#### 実施例 2 2 7

8-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1-メチ

ル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

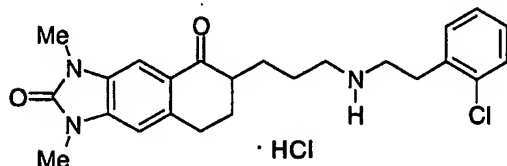


- 参考例 134 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イミ  
 ダゾ[4, 5, 1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-  
 5 N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59-1.78 (4H, m), 2.10 (2H, m),  
 2.34 (3H, s), 2.45-2.63 (5H, m), 2.78 (2H, m), 2.93' (2H, m), 3.22 (1H,  
 m), 3.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, m), 6.82-6.91 (3H, m), 7.12-  
 10 7.34 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 8.4Hz).

#### 実施例 228

(±)-6-(3-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)プロピル)-1,3-ジメチル-  
 3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩

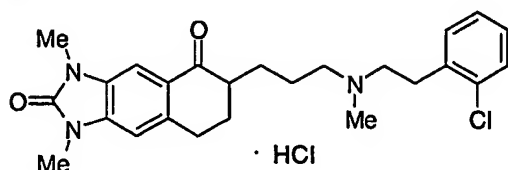


- 15 参考例 150 で得た (±)-2-(2-クロロフェニル)エチル[3-(1,3-ジメチル-2,5-ジ  
 オキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-6-イル)プロ  
 ピル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いて、実施例 1 と同様の操作を行うこと  
 により、表題化合物を融点 201-203℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (4H, m), 1.93 (3H, m),  
 20 2.25 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.03 (2H, m),  
 3.42 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.11-7.34 (4H, m), 7.65 (1H,  
 s).

#### 実施例 229

(±)-6-{3-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]プロピル}-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩

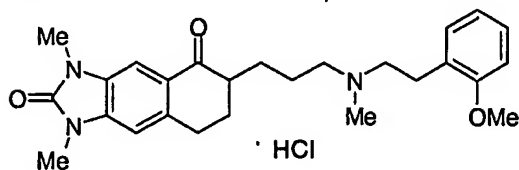


- 5 参考例 1 4 1 で得た (±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 201℃ (分解) の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (4H, m), 1.93 (2H, m),  
 10 2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.90 (2H, m),  
 3.03 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.11-7.34 (4H, m), 7.65 (1H, s).

#### 実施例 2 3 0

- (±)-6-{3-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]プロピル}-1,3-ジ  
 15 メチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩



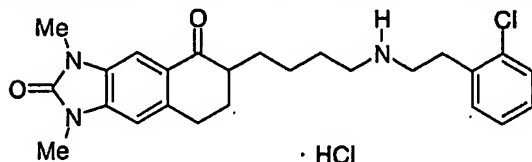
- 参考例 1 4 1 で得た (±)-6-(3-クロロプロピル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラ  
 ヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび N-[2-(2-メトキシフェ  
 20 ニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 190-191℃ の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.67 (4H, m), 1.94 (2H, m),  
 2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.48 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.80 (2H, m),

3.04 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.76-6.91 (3H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.65 (1H, s).

### 実施例 2 3 1

(±)-6-(4-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ブチル)-1,3-ジメチル-  
5 3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩

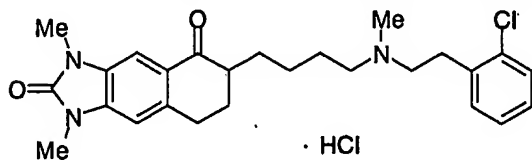


参考例 1 4 2 で得た (±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒ  
ドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび 2-(2-クロロフェニル)エ  
チルアミンを用いて、参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことに  
10 より、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (6H, m), 1.98 (2H, m),  
2.22 (1H, m), 2.38 (1H, br), 2.41-2.50 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-  
2.95 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 6.75 (1H,  
s), 7.11-7.34 (4H, m), 7.65 (1H, s).

### 15 実施例 2 3 2

(±)-6-(4-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ブチル)-1,3-ジメチ  
ル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩



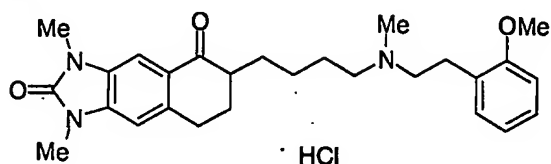
参考例 1 4 2 で得た (±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒ  
20 ドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび N-[2-(2-クロロフェニ  
ル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物を融点 202-204℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (6H, m), 1.98 (2H, m),  
2.22 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.41-2.50 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.87-

2.95 (2H, m), 2.99-3.06 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.11-7.34 (4H, m), 7.65 (1H, s).

### 実施例 2 3 3

(±)-6-{4-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ブチル}-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオン 塩酸塩

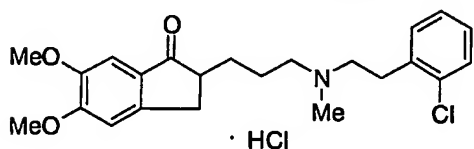


参考例 1 4 2 で得た (±)-6-(4-クロロブチル)-1,3-ジメチル-3,6,7,8-テトラヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-2,5-ジオンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.68 (6H, m), 1.98 (2H, m), 2.22 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.44-2.52 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.01-3.06 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.74-6.91 (3H, m), 7.13-7.21 (2H, m), 7.65 (1H, s).

### 実施例 2 3 4

(±)-2-{3-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]プロピル}-5,6-ジメトキシ-1-インダノン 塩酸塩



参考例 1 4 6 で得た (±)-2-(3-クロロプロピル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.58-2.75 (4H, m), 2.90

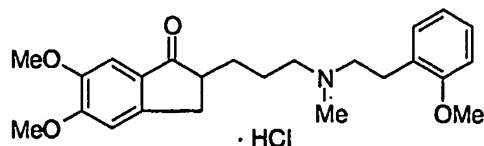


(2H, m), 3.24 (1H, dd,  $J = 17.1, 7.8\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.08-7.32 (5H, m).

### 実施例 2 3 5

(±)-5,6-ジメトキシ-2-{3-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]

### 5 プロピル}-1-インダノン 塩酸塩

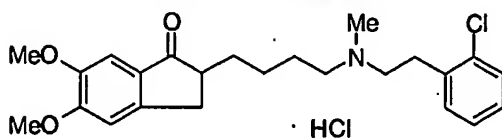


参考例 1 4 6 で得た (±)-2-(3-クロロプロピル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46-1.70 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44-2.83 (6H, m), 3.25 (1H, dd,  $J = 17.2, 7.4\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.81-6.90 (3H, m), 7.12-7.21 (3H, m).

### 実施例 2 3 6

15 (±)-2-{4-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ブチル}-5,6-ジメトキシ-1-インダノン 塩酸塩



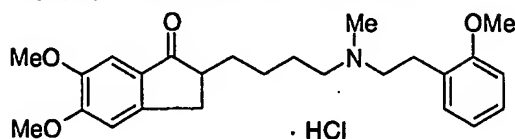
参考例 1 4 7 で得た (±)-2-(4-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同

20 様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.59 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.45 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.54-2.62 (4H, m), 2.80 (2H, m), 3.25 (1H, dd,  $J = 17.2, 7.4\text{Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.11-7.34 (5H, m).

### 25 実施例 2 3 7

(±)-5,6-ジメトキシ-2-{4-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ブチル}-1-インダノン 塩酸塩

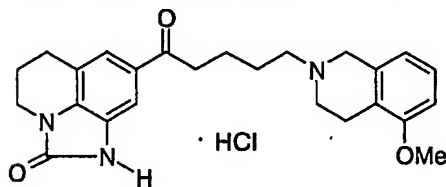


参考例 1 4 7 で得た (±)-2-(4-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-1.59 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.54-2.62 (4H, m), 2.80 (2H, m), 3.25 (1H, dd, J = 17.2, 7.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.81-6.91 (3H, m), 7.13-7.21 (3H, m).

#### 実施例 2 3 8

8-[5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



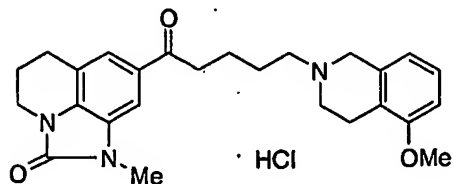
参考例 1 3 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.83 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.86 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.72-3.90 (4H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 6.86 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.56 (1H, m), 9.56 (1H, br).

#### 実施例 2 3 9

8-[5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-1-メチ

ル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

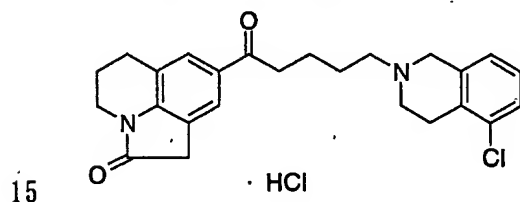


参考例 1 3 4 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミ  
ダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイ  
5 ソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡  
黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.83 (4H, m), 2.05 (2H, m),  
2.54 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.70-2.87 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.22 (2H, t, J  
= 6.0Hz), 3.42 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81-3.88 (2H, m),  
10 6.64 (2H, t, J = 8.1Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.80 (1H, t, J =  
7.8Hz), 7.56 (1H, m).

#### 実施例 2 4 0

8-[5-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-5,6-ジヒ  
ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

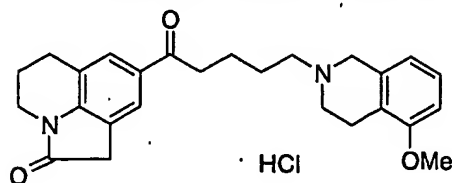


15 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]  
キノリン-2(1H)-オンおよび 5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用い  
て、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末と  
して得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.86 (4H, m), 2.01 (2H, m),  
2.55 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.70-2.83 (6H, m), 2.97 (2H, t, J = 7.0Hz),  
3.50 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.72 (2H, t, J = 6.0Hz), 6.91 (1H, d, J =  
7.2Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.72 (2H, s).

## 実施例 2 4 1

8-[5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

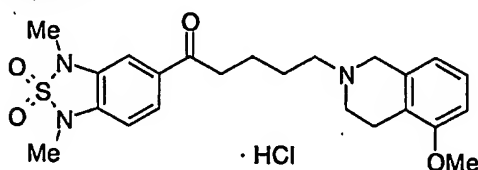


- 5 参考例 3 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンおよび 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66-1.85 (4H, m), 1.98 (2H, m),  
 10 2.54 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.71-2.81 (6H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.6Hz),  
 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.72 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.80 (3H, s), 6.64  
 (2H, t, J = 7.0Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.73 (2H, s).

## 実施例 2 4 2

- 1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-  
 15 5-イル)-5-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-1-ペンタノン  
 塩酸塩



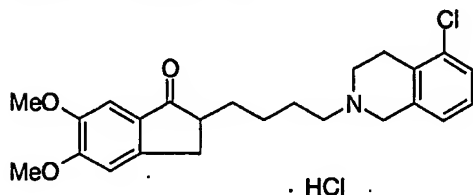
- 参考例 1 2 9 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロ-  
 2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イル)-1-ペンタノンおよび 5-メトキシ-1,2,3,4-  
 20 テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
 表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.85 (4H, m), 2.58 (2H, t, J =  
 7.0Hz), 2.72 (4H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.29 (3H, s), 3.30 (3H,

s), 3.58 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.61-6.66 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.34 (1H, m), 7.65 (1H, m).

#### 実施例 2 4 3

(±)-2-[4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ブチル]-5,6-ジメトキシ-1-インダノン

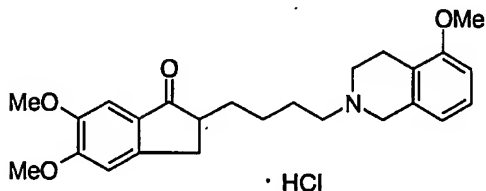


参考例 1 4 7 で得た(±)-2-(4-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび 5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.68 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.52 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.62-2.78 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.24 (1H, dd, J = 16.8, 7.2Hz), 3.59 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.87-6.94 (2H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.18 (2H, m).

#### 実施例 2 4 4

(±)-5,6-ジメトキシ-2-[4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ブチル]-1-インダノン



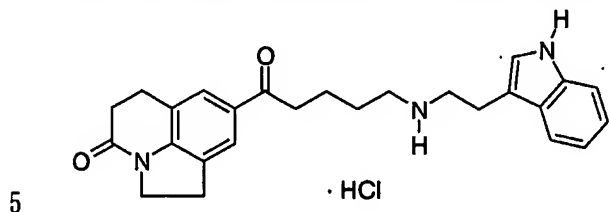
参考例 1 4 7 で得た(±)-2-(4-クロロブチル)-5,6-ジメトキシ-1-インダノンおよび 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.68 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 8.2Hz), 2.62-2.76 (6H, m), 3.23 (1H, dd, J = 17.2, 7.6Hz), 3.59 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.62-

6.67 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s).

#### 実施例 2 4 5

8-(5-{[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

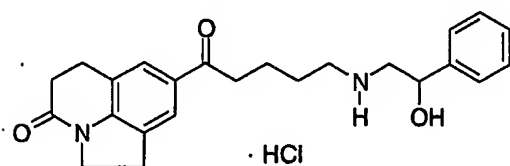


参考例 1 5 1 で得た 2-(1H-インドール-3-イル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(822mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 179-180℃の無色結晶(630mg)として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.80-3.25 (12H, m), 3.98 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 2.1\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 9.00-9.20 (2H, br), 11.0 (1H, s).

#### 15 実施例 2 4 6

(±)-8-{5-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



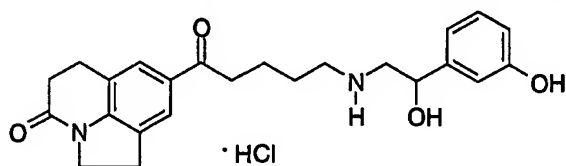
20 参考例 1 5 2 で得た(±)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.29g) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色結晶(680mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),

2.90-3.25 (10H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.10-6.30 (1H, br), 7.30-7.50 (5H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.85-9.25 (2H, br).

#### 実施例 2 4 7

- 5 (±)-8-(5-{[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

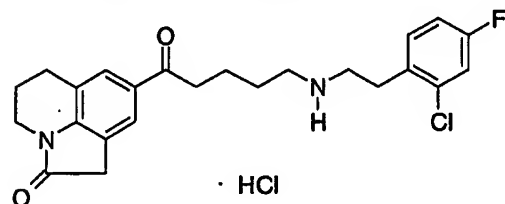


- 参考例 1 5 3 で得た (±)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(201mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 178-179℃の無色結晶(169mg)として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.80-3.60 (10H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.90 (1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 5.90-6.30 (1H, br), 6.65-6.90 (3H, m), 7.16 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.65-8.85 (1H, br), 9.00-9.25 (1H, br), 9.40-9.65 (1H, br).

#### 実施例 2 4 8

- 8-(5-{[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 参考例 1 5 5 で得た 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カ

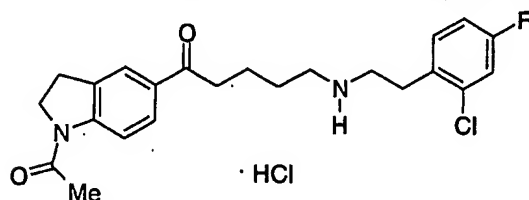
ルバミン酸 tert-ブチル(440mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(282mg) を融点 128-129℃(分解)の淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.73 (4H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 7Hz), 2.95-3.09 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t, J = 6Hz),  
5 7.22 (1H, dt, J = 2.7, 8.5Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.22 (2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3491, 2945, 2774, 1712, 1671, 1604, 1495, 1346, 1153.

#### 実施例 2 4 9

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-[[2-(2-クロロ-4-フル  
10 オロフェニル)エチル]アミノ]ペンタン-1-オン 塩酸塩



参考例 1.5 6 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オ  
キソペンチル[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブ  
チル(540mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
15 (275mg) を融点 176-177℃(分解)の無色結晶として得た。

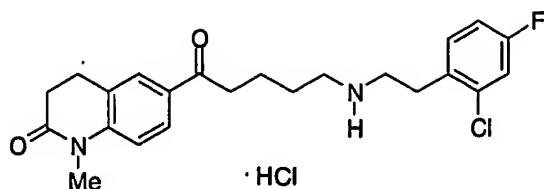
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51-1.73 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.95-3.08  
(8H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.3Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.5Hz), 7.22 (1H, dt,  
J = 2.7, 8.5Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, t, J =  
8.0Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.5Hz), 9.17 (2H, s).  
20 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3436, 2954, 2780, 1667, 1604, 1494, 1442, 1403, 1338,  
1260, 1233.

#### 実施例 2 5 0

6-(5-[[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1-メチ  
ル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



394



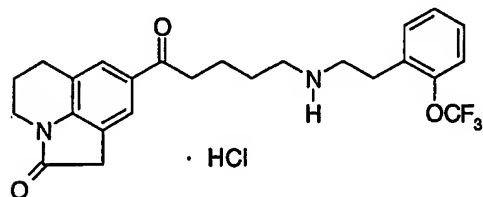
- 参考例 1 5 7 で得た 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(460mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(356mg) を融点 169-170℃(分解)の淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58-1.65 (4H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.83-3.04 (10H, m), 3.19 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.13 (1H, dt, J = 2.6, 8.5Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.33 (2H, s).

- 10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3433, 2953, 2790, 1673, 1603, 1494, 1354, 1128.

#### 実施例 2 5 1

8-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



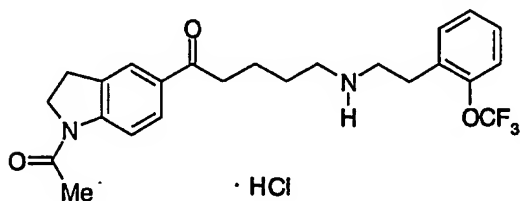
- 15 参考例 1 5 8 で得た 5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(200mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(95mg) を融点 71-72℃(分解)の淡黄色結晶として得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66-1.68 (4H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6Hz), 2.97-3.06 (8H, m), 3.58 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 6Hz), 7.35-7.47 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.06 (2H, br.s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3422, 2943, 1711, 1605, 1496, 1344, 1256, 1154.

## 実施例 2 5 2

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタン-1-オン 塩酸塩



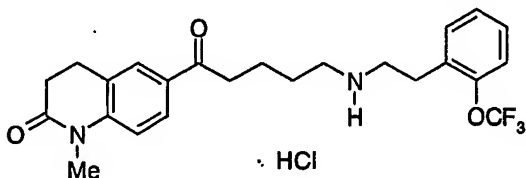
- 5 参考例 1 5 9 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(450mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(274mg) を融点 180-182℃(分解)の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65-1.71 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.96-3.07 (8H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.3Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.3Hz), 7.35-7.48 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, t, J = 8.3Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.20 (2H, br. s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3432, 2953, 2766, 1676, 1601, 1492, 1442, 1398, 1260, 1177.

## 15 実施例 2 5 3

1-メチル-6-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 20 参考例 1 6 0 で得た 5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(435mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(237mg) を融点 89-90℃(分解)の無色結晶として得た。

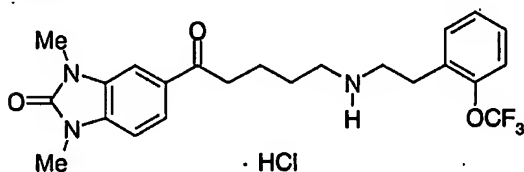
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.69 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0Hz),

2.92-3.07 (10H, m), 3.28 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.35-7.48 (4H, m), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.11 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2944, 1675, 1604, 1456, 1364, 1265, 1131.

#### 実施例 254

- 5 1,3-ジメチル-5-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



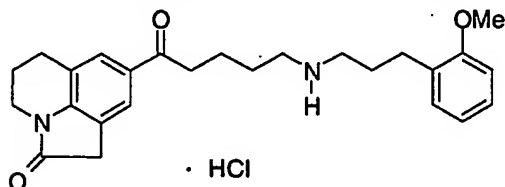
- 参考例 161 で得た 5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(240mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(127mg) を融点 133-134℃(分解)の無色結晶として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70-1.74 (4H, m), 2.98 (2H, br. s), 3.08-3.11 (6H, m), 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 7.24 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.43 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 2.2, 7.0\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.3\text{Hz}$ ), 9.19 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3496, 2954, 2782, 1720, 1675, 1513, 1456, 1255, 1213, 1178.

#### 実施例 255

- 8-(5-{{3-(2-メトキシフェニル)プロピル}アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 162 で得た 3-(2-メトキシフェニル)プロピル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバ

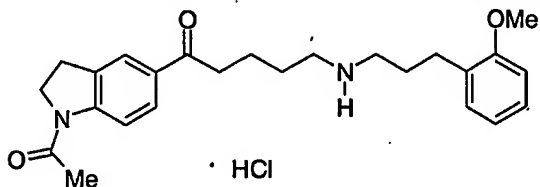
ミン酸 tert-ブチル(160mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(113mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.64 (4H, br. s), 1.72-1.95 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.70-2.93 (6H, m), 2.98 (2H, br. s), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, br. s), 3.77 (3H, s), 6.87 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.81 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 3425, 2945, 1708, 1664, 1601, 1495, 1344, 1244, 1155, 759.

#### 10 実施例 2 5 6

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-([3-(2-メトキシフェニル)プロピル]アミノ)ペンタン-1-オン 塩酸塩



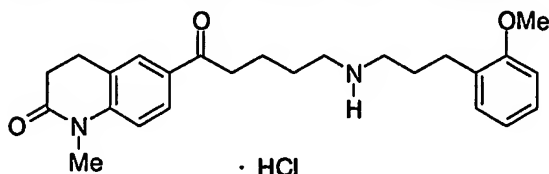
参考例 1 6 3 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル(410mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(290mg) を融点 165-166°C (分解)の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62-1.68 (4H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.59 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.79-2.87 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.00 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 3436, 2945, 1676, 1661, 1602, 1492, 1438, 1399, 1334, 1243, 754.

## 実施例 2 5 7

6-(5-{[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

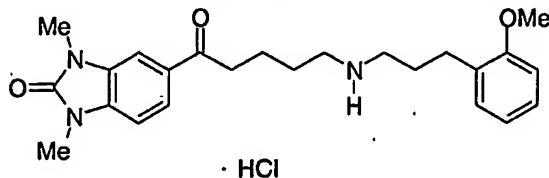


- 5 参考例 1 6 4 で得た 3-(2-メトキシフェニル)プロピル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(410mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(295mg) を融点 88-89℃(分解)の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.57 (4H, br. s), 1.78-1.84 (2H, m), 2.47-2.53 (4H, m), 2.75-2.80 (4H, m), 2.85 (2H, t, J = 7Hz), 2.93 (2H, t, J = 7Hz), 3.19 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.79 (1H, t, J = 7.3Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.88 (2H, br. s).
- 10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3434, 2948, 1672, 1603, 1495, 1464, 1360, 1245, 1128, 750.

## 実施例 2 5 8

5-(5-{[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 20 参考例 1 6 5 で得た 5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチル(380mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(186mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

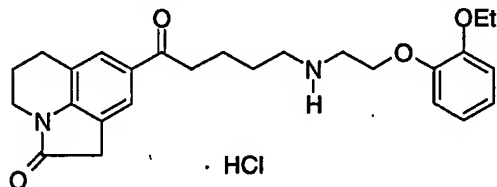
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.63 (4H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.51

(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.76-2.81 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.26 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.69 (3H, s), 6.78 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.3\text{Hz}$ ), 8.92 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3443, 2943, 1715, 1673, 1621, 1512, 1495, 1462, 1244, 1200, 758.

#### 実施例 259

8-(5-{[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 166 で得た 2-(2-エトキシフェノキシ)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(205mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(152mg) を融点 111-113°C (分解) の無色結晶として得た。

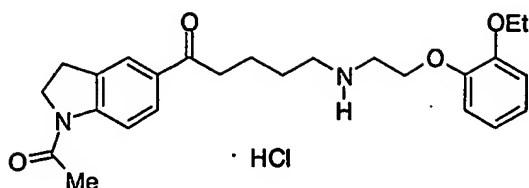
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.31 (3H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.69 (4H, br. s), 1.91 (2H, br. s), 2.76 (2H, br. s), 3.00-3.08 (4H, m), 3.29 (2H, br. s), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, br. s), 4.01 (2H, q,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, br. s), 6.88-7.04 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.16 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3418, 2940, 1708, 1671, 1603, 1507, 1348, 1254, 1213, 1155, 1127, 740.

#### 実施例 260

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-{[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ}ペンタン-1-オン 塩酸塩

400



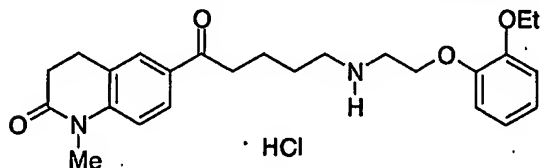
参考例 1 6 7 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (390mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5 (275mg) を融点 125-126℃(分解)の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.65-1.71 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.99-3.18 (6H, m), 3.28 (2H, br.s), 4.01 (2H, q, J = 6.8Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.3Hz), 4.28 (2H, t, J = 6Hz), 6.85-7.04 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8Hz), 8.08 (1H, d, J = 8Hz), 9.30 (2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3498, 2943, 1683, 16424, 1598, 1509, 1488, 1448, 1407, 1254, 1209, 1126, 746.

#### 実施例 2 6 1

6-(5-{[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 1 6 8 で得た 2-(2-エトキシフェノキシ)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (420mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (292mg) を融点 135-136℃(分解)の無色結晶として得た。

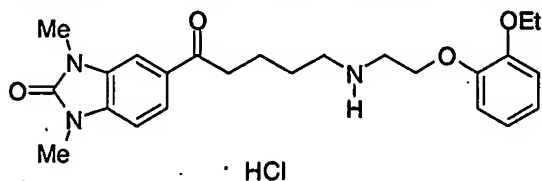
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.65-1.76 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 6Hz), 2.93 (2H, t, J = 7Hz), 3.04 (2H, t, J = 7Hz), 3.09 (2H, br.s), 3.27 (3H, s), 3.29 (2H, t, J = 6Hz), 4.01 (2H, q, J =

6.8Hz), 4.28 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.85-7.05 (4H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.27 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3436, 2954, 1671, 1605, 1508, 1455, 1358, 1256, 1220, 1130, 744.

## 5 実施例 2 6 2

5-(5-{[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



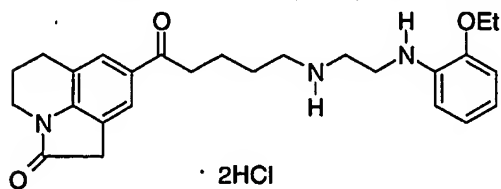
参考例 1 6 9 で得た 5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(260mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(156mg) を融点 103-105℃(分解)の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.31 (3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.67-1.77 (4H, m), 3.09 (4H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.30 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.00 (2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, t,  $J = 5.3\text{Hz}$ ), 6.85-7.00 (3H, m), 7.03 (1H, dd,  $J = 1.7, 7.8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.3\text{Hz}$ ), 9.23 (2H, br.s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3527, 2942, 2742, 1719, 1667, 1620, 1506, 1456, 1249, 1202, 1128, 737.

## 20 実施例 2 6 3

8-[5-(5-{[2-(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}アミノ)ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 2 塩酸塩



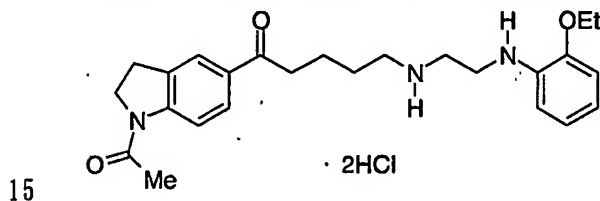


参考例 170 で得た 2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(605mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(431mg) を融点 98-100℃(分解)の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.65-1.71 (4H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 6.0Hz), 2.94-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, br.s), 3.51 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.60 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.04 (2H, q, J = 6.8Hz), 6.26 (2H, br) 6.80-6.86 (2H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.27 (2H, s).
- 10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3392, 2774, 1709, 1665, 1606, 1496, 1344, 1267, 1162, 1040, 766.

#### 実施例 264

1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-({2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}アミノ)ペンタン-1-オン 2塩酸塩



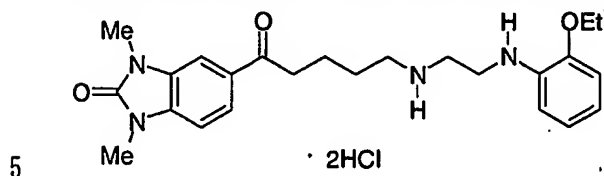
参考例 171 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(690mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(545mg) を融点 155-157℃(分解)の無色結晶として得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (3H, t, J = 6.8Hz), 1.64-1.70 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.95 (2H, br.s), 3.00 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.13-3.19 (4H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.6Hz), 4.05 (2H, q, J = 6.8Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.5Hz), 6.85-7.02 (4H, m), 6.94 (2H, br) 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.36 (2H, s).
- 25 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3546, 3467, 2748, 1678, 1600, 1504, 1439, 1393, 1322,

1265, 1122, 1042, 762.

### 実施例 2 6 5

5-[5-({2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 2 塩酸塩



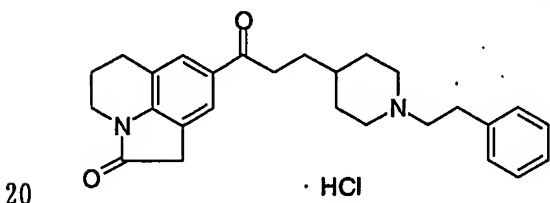
参考例 1 7 1 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オキソペンチル{2-[(2-エトキシフェニル)アミノ]エチル}カルバミン酸 tert-ブチル(660mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(448mg)を融点 173-175℃(分解)の無色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.65-1.73 (4H, m), 2.97 (2H, br.s), 3.08 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.13 (2H, br.s), 3.35 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.5Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.0Hz), 6.85-7.02 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.46 (2H, br) 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.3Hz), 9.39 (2H, s).

15 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3423, 2749, 1718; 1673, 1619, 1506, 1394, 1263, 1200, 1041, 767.

### 実施例 2 6 6

8-[3-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 1 7 4 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(312mg)、および(2-ブロモエチル)ベンゼン(185mg)を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融

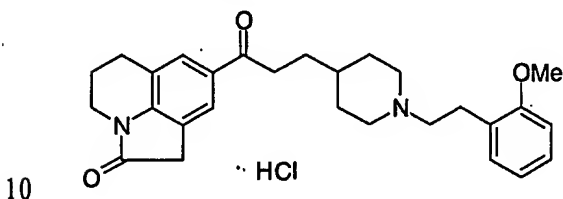
点 207-208℃の淡黄色結晶(285mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42-1.47 (3H, m), 1.69-1.80 (4H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.81-2.88 (4H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.10 (2H, d, J = 11.5Hz), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1715, 1672, 1604, 1343, 1152.

#### 実施例 2 6 7

8-(3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



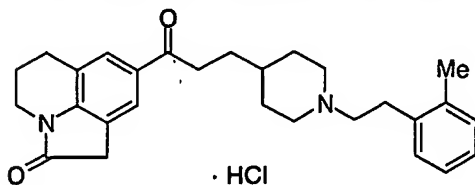
参考例 1 7 4 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(312mg)、およびメタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニル)エチル(230mg)を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末(184mg)として得た。

15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 2.80-2.84 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.03 (2H, d, J = 11.0Hz), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 3.81 (3H, s), 6.83-6.89 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1717, 1673, 1604, 1495, 1343, 1243, 1153.

#### 20 実施例 2 6 8

8-(3-{1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



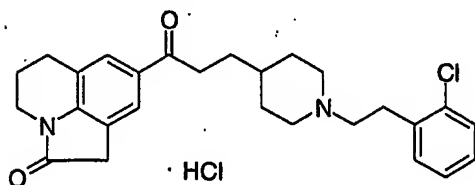
参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、およびメタンスルホン酸 2-(2-メチルフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.78 (4H, m), 1.99-2.07 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.79-2.85 (4H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.06 (2H, d,  $J = 10.7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.09-7.15 (4H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1673, 1604, 1495, 1342, 1153.

#### 10 実施例 269

8-(3-{1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、およびメタンスルホン酸 2-(2-クロロフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

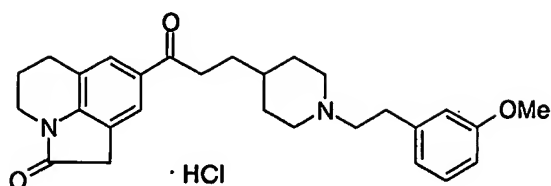
- 15  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.78 (4H, m), 2.01-2.07 (4H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.93-2.96 (4H, m), 3.03 (2H, d,  $J = 11.0\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.13-7.34 (4H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1716, 1673, 1604, 1496, 1342, 1152.

#### 実施例 270

8-(3-{1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

- 25



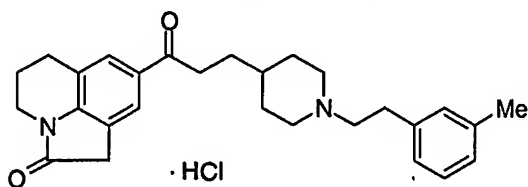
参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-メトキシフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.39 (3H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 2.77-2.84 (4H, m), 2.93-3.02 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 3.79 (3H, s), 6.73-6.80 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 8Hz), 7.73 (2H, s).

10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1717, 1673, 1603, 1342, 1152.

#### 実施例 271

8-(3-{1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



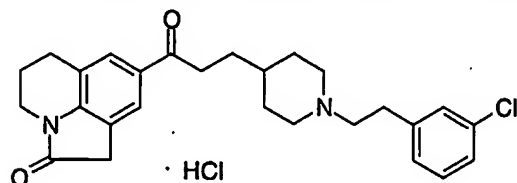
15 参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-メチルフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.39 (3H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.54-2.58 (2H, m), 2.75-2.85 (4H, m), 2.93-3.03 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 6.99-7.04 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 8Hz), 7.73 (2H, s).

20 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1719, 1673, 1605, 1342, 1152.

## 実施例 272

8-(3-{1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



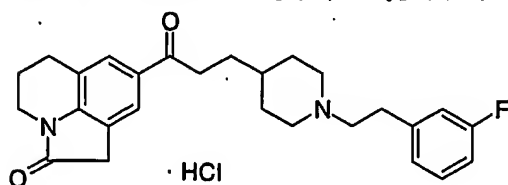
5. 参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン(312mg)、およびメタンスルホン酸 2-(3-クロロフェニル)エチル(235mg)を用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 108-109℃の淡黄色結晶(200mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.40 (3H, m), 1.67-1.77 (4H, m), 1.96-2.07 (4H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.76-2.84 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 6Hz), 7.07-7.25 (4H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1717, 1673, 1603, 1343, 1152.

## 実施例 273

15. 8-(3-{1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



20. 参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-フルオロフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 214-215℃の淡黄色結晶として得た。

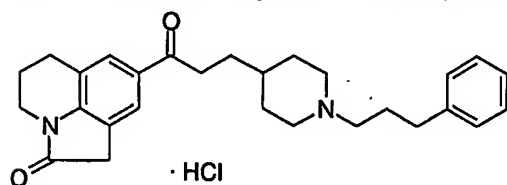
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29-1.40 (3H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.97-2.07 (4H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 2.78-2.84 (4H, m), 2.93-3.00

(4H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.86-6.98 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1673, 1604, 1342, 1143.

#### 実施例 274

- 5 8-[3-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



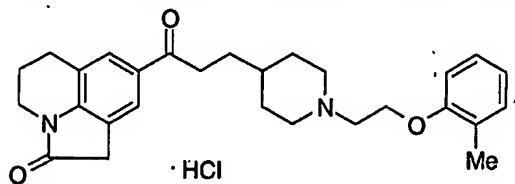
- 参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、および(3-ブロモプロピル)ベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.40 (3H, m), 1.63-1.73 (4H, m), 1.80-1.92 (5H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.35 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.91-2.95 (3H, m), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.12-7.33 (5H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1714, 1672, 1604, 1496, 1344, 1153.

#### 実施例 275

- 8-[3-{1-[2-(2-メチルフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、および 1-(2-ブロモエトキシ)-2-メチルベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄

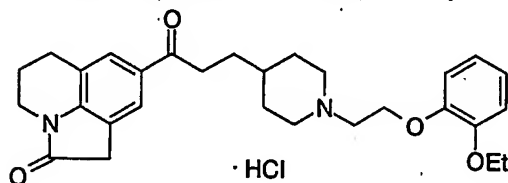
色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.35 (3H, m), 1.67-1.75 (4H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.14 (2H, t;  $J = 11.0\text{Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 2.80-2.84 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s),  
 5 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.80-6.87 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.73 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1244.

#### 実施例 276

8-[3-{1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩  
 10



参考例 174 で得た 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、および 1-(2-ブromoエトキシ)-2-エトキシベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡  
 15 黄色非晶状粉末として得た。

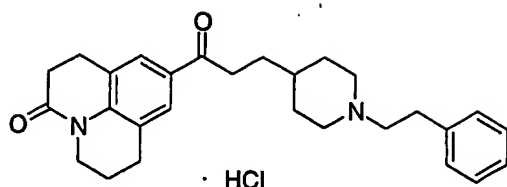
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.39 (3H, m), 1.43 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.67-1.75 (4H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.81-2.84 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.74 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4.11-4.15 (2H, m), 6.87-6.91 (4H, m), 7.73  
 20 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1672, 1604, 1499, 1342, 1253.

#### 実施例 277

9-[3-[1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩





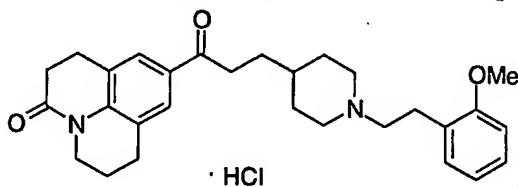
参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(2-プロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.94-2.03 (4H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.79-2.86 (4H, m), 2.94 (4H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.17-7.30 (5H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1674, 1604, 1360, 1158.

#### 実施例 278

9-(3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



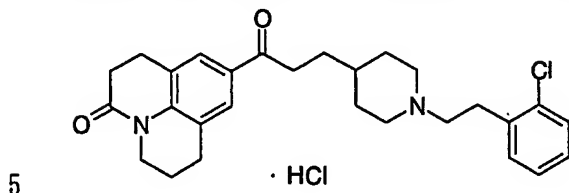
参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 1.94-2.03 (4H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.81-2.86 (4H, m), 2.94 (4H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1494, 1362, 1339, 1243, 1168.

### 実施例 279

9-[3-{1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



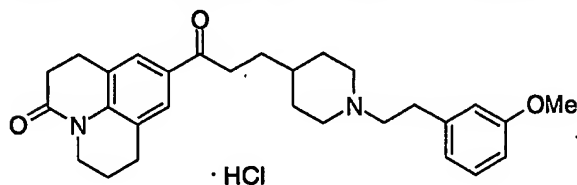
参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.78 (4H, m), 1.94-2.07 (4H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.96 (6H, t, J = 7Hz), 3.03 (2H, d, J = 11Hz), 3.89 (2H, d, J = 6Hz), 7.12-7.34 (4H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1489, 1361, 1339, 1168.

### 15 実施例 280

9-[3-{1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



20 参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-メトキシフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

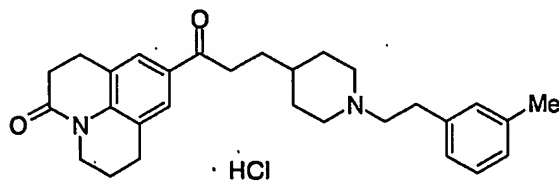
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.67-1.77 (4H, m),

m), 1.95-2.02 (4H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.77-2.87 (4H, m), 2.92-3.02 (6H, m), 3.79 (3H, s), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.73-6.80 (3H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1674, 1603, 1485, 1361, 1339, 1167.

#### 5 実施例 281

9-[3-{1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



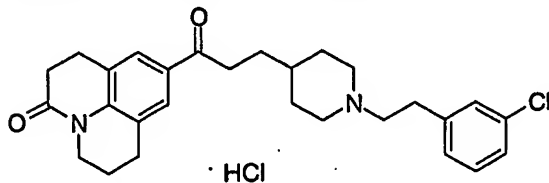
参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-メチルフェニル)エチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30-1.40 (3H, m), 1.70-1.77 (4H, m), 1.94-2.02 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.54-2.58 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.75-2.80 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.94 (4H, t, J = 7Hz), 3.02 (2H, d, J = 11Hz), 3.89 (2H, t; J = 6Hz), 6.99-7.01 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 7Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1485, 1361, 1339, 1166.

#### 実施例 282

20 9-[3-{1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒド

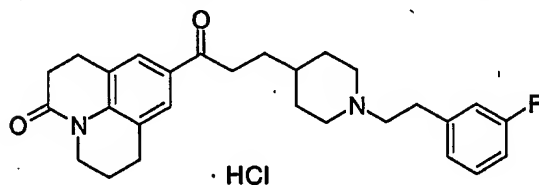
ロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-クロロフェニル)エチルを用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 1.94-2.02 (4H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.76-2.80 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.90-3.00 (6H, m), 3.90 (2H, t, J = 6Hz), 7.08 (1H, d, J = 7Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1603, 1483, 1360, 1338, 1167.

#### 実施例 2 8 3

9-(3-{1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



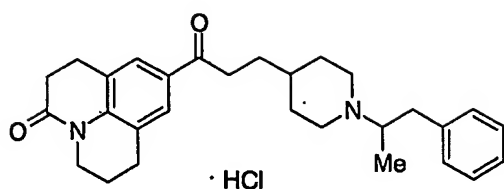
参考例 1 7 6 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン、およびメタンスルホン酸 2-(3-フルオロフェニル)エチルを用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 1.94-2.02 (4H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.78-2.86 (4H, m), 2.92-3.00 (6H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.86-6.98 (3H, m), 7.23 (1H, q, J = 4Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1585, 1486, 1361, 1339, 1158.

#### 実施例 2 8 4

(±)-9-{3-[1-(1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル}-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H, 5H-ピリド[3, 2, 1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



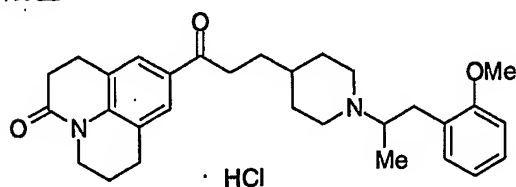
- 参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(±)-メタンスルホン酸 1-メチル-2-フェニルエチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、
- 5 表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 1.30-1.40 (3H, m), 1.67-1.78 (4H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.26-2.42 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.90-3.04 (9H, m), 3.90 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.16-7.34 (5H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 5\text{Hz}$ ).

- 10 IR (KBr)  $\nu \text{cm}^{-1}$ : 1673, 1604, 1484, 1361, 1339, 1158.

#### 実施例 285

(±)-9-[3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



15

参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(±)-メタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチルを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

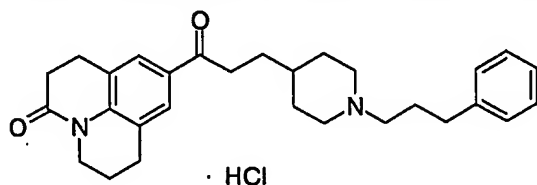
- 20  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 1.30-1.40 (3H, m), 1.67-1.77 (4H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 2.92-3.04 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ),

7.10 (1H, d, J = 7Hz), 7.17 (1H, t, J = 6Hz), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1494, 1362, 1339, 1244, 1159.

### 実施例 286

- 9-[3-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-2,3,6,7-テトラ  
5 ヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



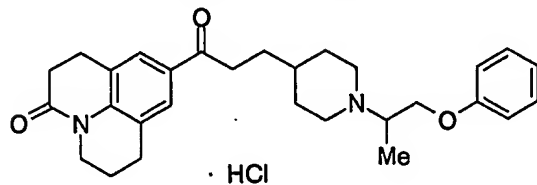
- 参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒド  
ロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(3-プロモプロピル)ベンゼ  
ンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非  
10 晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28-1.40 (3H, m), 1.67-1.73 (4H, m), 1.79-1.91 (4H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.60-2.70 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.90-2.95 (6H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.15-7.29 (5H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

- 15 IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1361, 1339, 1166.

### 実施例 287

- (±)-9-[3-[1-(1-メチル-2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-  
2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



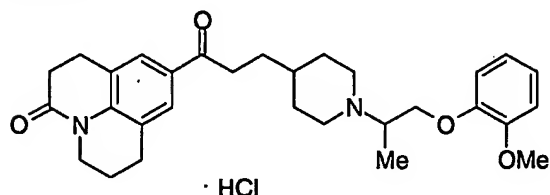
- 20 参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒド  
ロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(±)-(2-プロモプロポキシ)  
ベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (3H, d, J = 6Hz), 1.30-1.40 (3H, m), 1.66-1.76 (4H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.91-3.04 (7H, m), 3.89 (2H, d, J = 6Hz), 4.05-4.10 (2H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1601, 1496, 1361, 1339, 1244, 1159.

#### 実施例 288

(±)-9-(3-{1-[2-(2-メトキシフェノキシ)-1-メチルエチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン塩酸塩



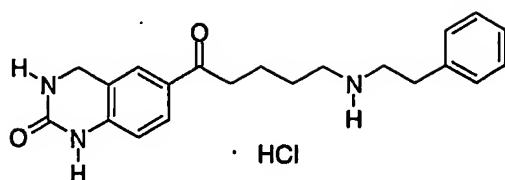
参考例 176 で得た 9-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン、および(±)-1-(2-ブロモプロポキシ)-2-メトキシベンゼンを用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (3H, d, J = 6Hz), 1.30-1.40 (3H, m), 1.66-1.75 (4H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.23-2.39 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.90-2.96 (6H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (2H, d, J = 6Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 6.88-6.94 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1673, 1601, 1506, 1362, 1338, 1253, 1158.

#### 実施例 289

6-{5-[(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-フェニルエチルアミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 199-205℃(分解)の無色結晶として

5 得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68-1.66 (4H, m), 2.99-2.94 (6H, m), 3.10 (2H, m), 4.38 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, s), 7.28-7.25 (3H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 7.80-7.76 (2H, m), 9.02 (2H, s), 9.47 (1H, br. s).

10 元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

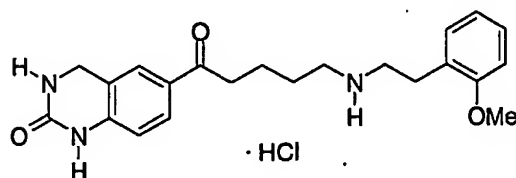
計算値: C, 65.02; H, 6.76; N, 10.83.

実験値: C, 64.42; H, 6.58; N, 10.80.

MS  $m/z$ : 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 290

15 6-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 および実施  
20 例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 176-180℃(分解)の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66 (4H, m), 3.03-2.95 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.01-6.83 (4H, m), 7.27-7.16 (2H, m), 7.78-7.75 (2H, m),



8.87 (2H, br. s), 9.44 (1H, s).

元素分析  $C_{22}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

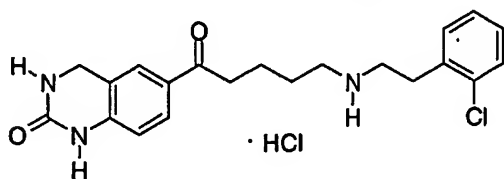
計算値: C, 63.22; H, 6.75; N, 10.05.

実験値: C, 62.98; H, 6.62; N, 10.11.

5 MS m/z: 382  $[M+H]^+$

実施例 291

6-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



10 参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 176-185°C (分解) の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (4H, m), 3.11-2.96 (8H, m), 4.39 (2H, s),

15 6.86 (1H, d,  $J = 8.1$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.49-7.28 (4H, m), 7.81-7.77 (2H, m), 9.17 (2H, br. s), 9.47 (1H, s).

元素分析  $C_{21}H_{24}N_3O_2 \cdot HCl$  として

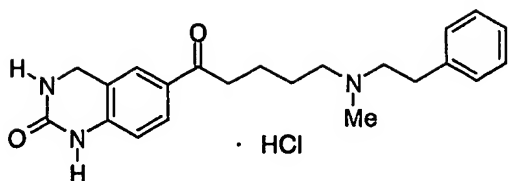
計算値: C, 59.72; H, 5.97; N, 9.95.

実験値: C, 59.43; H, 5.69; N, 9.51.

20 MS m/z: 386  $[M+H]^+$

実施例 292

6-{5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 164-166℃の無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.74 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.42-2.47 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 4.59 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.18 (5H, m), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

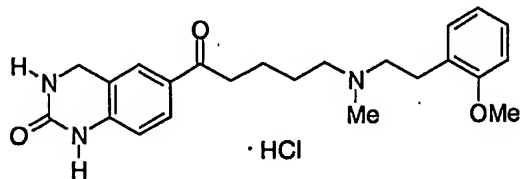
- 10 計算値: C, 62.92; H, 7.20; N, 10.01.

実験値: C, 62.59; H, 7.12; N, 10.13.

MS  $m/z$ : 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 293

- 15 6-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 170-171℃(分解)の無色結晶として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.79-1.63 (4H, m), 2.79 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.02-2.95 (4H, m), 3.24-3.07 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.38 (2H, m), 6.94-6.84 (2H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 7.30-7.20 (2H, m), 7.80-7.77 (2H, m), 9.47 (1H, s), 10.29 (1H, br.s).

元素分析  $C_{25}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$  として

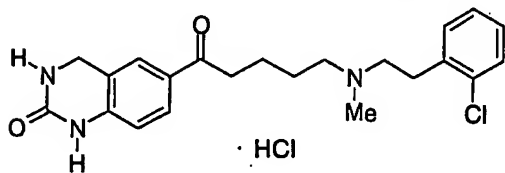
計算値: C, 60.19; H, 7.25; N, 9.16.

実験値: C, 60.69; H, 7.17; N, 9.38.

MS  $m/z$ : 396  $[M+H]^+$

#### 5 実施例 294

6-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 177 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 192-195℃ (分解) の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.79-1.64 (4H, m), 2.82 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.02-2.97 (2H, m), 3.26-3.10 (6H, m), 4.38 (2H, s), 6.85 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.38-7.30 (2H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 7.80-7.76 (2H, m), 9.47 (1H, s), 10.73 (1H, br.s).

元素分析  $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

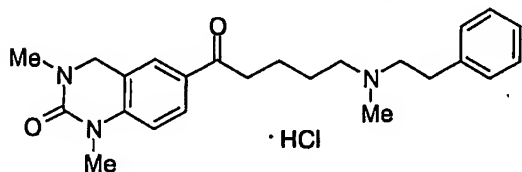
計算値: C, 59.33; H, 6.34; N, 9.43.

実験値: C, 59.22; H, 6.77; N, 9.58.

MS  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$

#### 20 実施例 295

1,3-ジメチル-6-{5-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



参考例 178 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 174-176℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79-1.62 (4H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.8Hz), 2.92 (3H, s), 3.07-3.02 (4H, m), 3.24 (3H, s), 3.41-3.13 (4H, m), 4.45 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.38-7.24 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 10.58 (1H, br.s).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

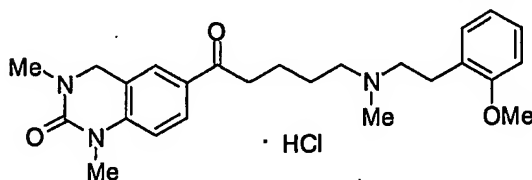
- 10 計算値: C, 67.04; H, 7.05; N, 9.77.

実験値: C, 66.42; H, 7.67; N, 9.87.

MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 296

- 15 6-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



- 20 参考例 178 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 145-146℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79-1.65 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.18-2.96 (8H, m), 3.24 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.94-6.89 (1H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 7.30-7.21 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.0Hz), 10.57 (1H, br.s).

- 25 元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O として

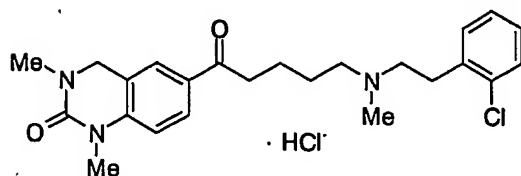
計算値 : C, 65.27; H, 7.45; N, 9.13.

実験値 : C, 64.68; H, 7.58; N, 9.31.

MS m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 297

- 5 6-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン 塩酸塩



- 参考例 178 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、実施例  
10 9と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 187-188℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77-1.66 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.07-3.02 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.40-3.00 (6H, m), 4.44 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.30 (2H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, s),  
15 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.63 (1H, br. s).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 2H<sub>2</sub>O として

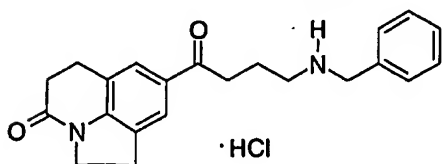
計算値 : C, 61.99; H, 7.59; N, 9.04.

実験値 : C, 61.97; H, 6.91; N, 9.31.

MS m/z: 428 [M+H]<sup>+</sup>

#### 20 実施例 298

- 8-[4-(ベンジルアミノ)ブタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

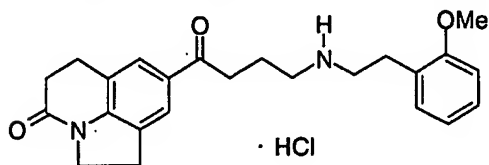


参考例 180 で得たベンジル[4-オキソ-4-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル(526mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(384mg)を融点 159-161℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.01 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.25 (8H, m), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.72 (2H, s), 9.40-9.60 (2H, br).

#### 実施例 299

- 8-(4-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒ  
10 ドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



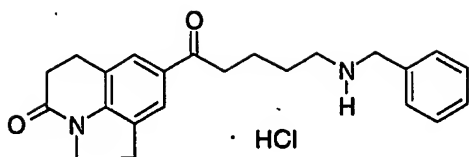
- 参考例 181 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[4-オキソ-4-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ブチル]カルバミン酸 tert-ブチル(790mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、  
15 表題化合物(452mg)を融点 165-167℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.85-2.10 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.90-3.25 (12H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.92 (1H, dt, J = 7.3, 1.2Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.74 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

- 20 元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O として  
計算値 : C, 65.82; H, 6.90; N, 6.40.  
実験値 : C, 65.37; H, 6.68; N, 6.34.

#### 実施例 300

- 8-[5-(ベンジルアミノ)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
25 ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



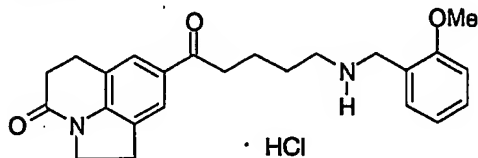
参考例 182 で得たベンジル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(498mg)  
 を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(340mg) を融点  
 5 123-125℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.85 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.6Hz),  
 2.80-3.05 (6H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.99 (2H, t, J = 8.4Hz),  
 4.05-4.20 (2H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.73 (2H, s), 9.40-9.60 (2H, br).

#### 実施例 301

10 8-{5-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ペンタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

#### 【化1】



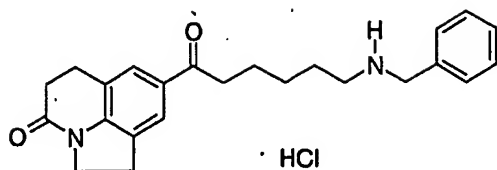
参考例 183 で得た 2-メトキシベンジル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラ  
 15 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチ  
 ル(524mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 (381mg) を融点 90-92℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.80 (4H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.6Hz),  
 2.80-3.05 (6H, m), 3.18 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.75-4.10 (4H, m), 3.84 (3H,  
 20 s), 6.95-7.15 (2H, m), 7.35-7.50 (2H, m), 7.73 (2H, s), 8.90-9.10 (2H,  
 br).

#### 実施例 302

8-[6-(ベンジルアミノ)ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
 ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化2】



参考例 184 で得たベンジル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル(554mg)  
 5 を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(360mg)を融点  
 181-183℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59  
 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.80-3.00 (6H, m), 3.17 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.98 (2H,  
 t, J = 8.4Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.72 (2H, s), 9.35-  
 10 9.55 (2H, br).

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1.5H<sub>2</sub>O として

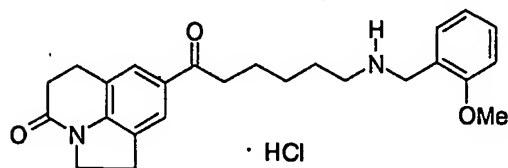
計算値: C, 65.52; H, 7.33; N, 6.37.

実験値: C, 65.53; H, 7.25; N, 6.17.

## 実施例 303

15 8-{6-[(2-メトキシベンジル)アミノ]ヘキサノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-  
 ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

## 【化3】



参考例 185 で得た 2-メトキシベンジル[6-オキソ-6-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラ  
 20 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチ  
 ル(486mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 (393mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.59

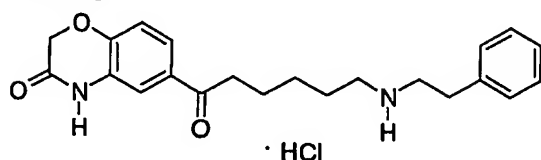


(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.90-3.00 (4H, m), 3.16 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 3.90-4.15 (6H, m), 6.99 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, s), 9.00-9.20 (2H, br).

# 5 実施例 304

6-{6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル}-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

【化 4】



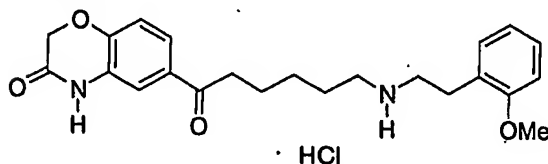
- 10 参考例 186 で得た 6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(842mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(490mg)を融点 208-210℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$ ), 8.80-9.05 (2H, br), 10.91 (1H, s).

# 実施例 305

- 20 6-(6-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

【化 5】



参考例 187 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル

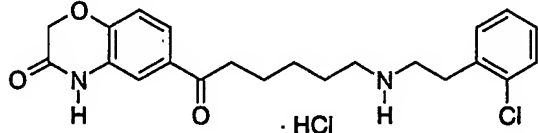
(974mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (567mg) を融点 151-153℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.91 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.26 (1H, dt, J = 7.8, 1.8Hz), 7.53 (1H, t, J = 1.8Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 1.8Hz), 8.90-9.10 (2H, br), 10.94 (1H, s).

#### 実施例 306

6-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

【化6】



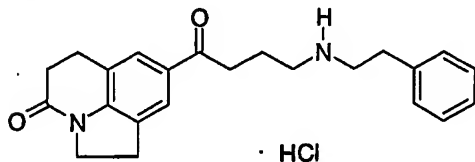
参考例 188 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[6-オキソ-6-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル (974mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (387mg) を融点 183-185℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.45 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 2.85-3.20 (8H, m), 4.68 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.25-7.55 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.4, 1.8Hz), 8.80-9.20 (2H, br), 10.92 (1H, s).

#### 20 実施例 307

8-{4-[(2-フェニルエチル)アミノ]ブタノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

【化7】

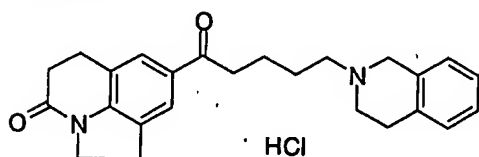


参考例 179 で得た 8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2-フェニルエチルアミン(870mg) を  
用いて、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化  
合物(500mg) を無色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.05 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ),  
2.90-3.25 (12H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (5H, m), 7.74 (2H,  
s), 9.00-9.20 (2H, br).

#### 実施例 308

- 8-[5-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒド  
10 ロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化 8】

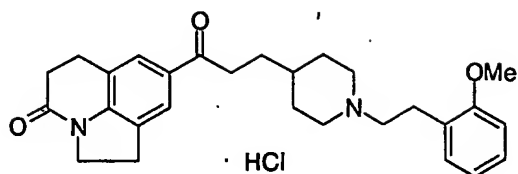


- 参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン  
15 (457mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
(779mg) を融点 203-205℃の無色結晶として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.90 (4H, m), 2.55 (2H, t,  $J =$   
7.2Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J = 5.7\text{Hz}$ ), 2.90-3.00 (4H, m),  
3.17 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, s), 4.10 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95-  
20 7.15 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

#### 実施例 309

- 8-(3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
【化 9】



- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(1.50g) およびメタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニル)エ  
チル(1.16g) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 (1.69g) を融点 209-211℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.50 (3H, m), 1.60-2.10 (6H, m), 2.40-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

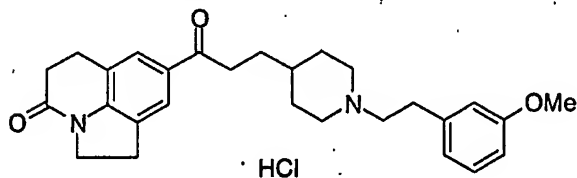
- 10 元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 68.35; H, 7.37; N, 5.69.

実験値: C, 68.85; H, 7.54; N, 5.84.

#### 実施例 3 1 0

- 8-(3-{1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
15 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(1.50g) およびメタンスルホン酸 2-(3-メトキシフェニル)エ  
チル(1.16g) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
20 (1.53g) を融点 240-242℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.55-2.10 (6H, m), 2.50-3.10 (12H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.70-6.85 (3H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.72

(1H, s).

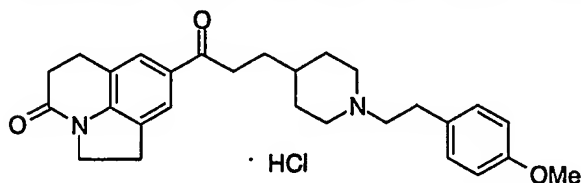
元素分析  $C_{28}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 : C, 68.35; H, 7.37; N, 5.69.

実験値 : C, 68.92; H, 6.69; N, 5.87.

### 5 実施例 3 1 1

8-(3-{1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
10 ij]キノリン-4-オンおよびメタンスルホン酸 2-(4-メトキシフェニル)エチルを用  
いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 141-143℃  
の無色結晶として得た。

$^1H$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.30-1.60 (3H, m), 1.65-1.85 (4H,  
m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.60-3.15 (12H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 3.78  
15 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ), 6.83 (2H, d,  $J = 8.6Hz$ ), 7.13 (2H, d,  
 $J = 8.6Hz$ ), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

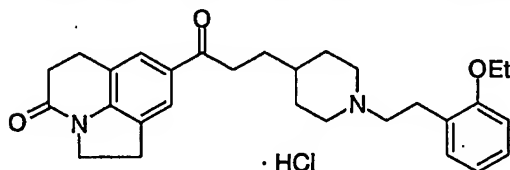
元素分析  $C_{28}H_{34}ClN_2O_3 \cdot H_2O$  として

計算値 : C, 67.12; H, 7.44; N, 5.59.

実験値 : C, 67.29; H, 7.56; N, 5.32.

### 20 実施例 3 1 2

8-(3-{1-[2-(2-エトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オンおよびメタンスルホン酸 2-(2-エトキシフェニル)エチルを用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 182-184℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.50 (3H, m), 1.41 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.65-1.85 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.75-6.90 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

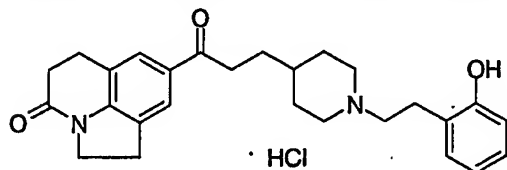
- 10 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 67.62; H, 7.63; N, 5.44.

実験値: C, 67.08; H, 7.24; N, 5.28.

### 実施例 3 1 3

- 8-(3-{1-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩
- 15



- 実施例 3 0 9 で得た 8-(3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン (800mg) の臭化水素酸(15ml) 溶液を 140℃で 1 時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水溶液で pH=12 とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体(622mg) を融点 143-145℃の無色結晶として得た。
- 20

上記フリー塩基体(500mg) を塩化水素-エタノール溶液で処理することにより、表題化合物(432mg) を融点 220-222℃の無色結晶として得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.50 (3H, m), 1.65-1.90 (4H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.8Hz), 2.75-

2.85 (3H, m), 2.94 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.20 (2H, m), 3.26 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, dt,  $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J = 5.2, 0.8\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J = 4.8, 0.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dt,  $J = 7.9, 1.5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

5 元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

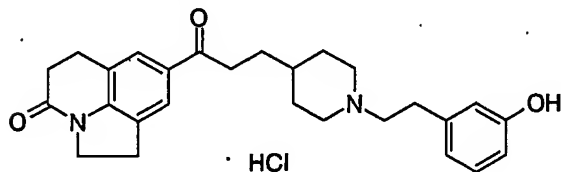
計算値 : C, 67.84; H, 7.17; N, 5.86.

実験値 : C, 67.78; H, 7.51; N, 5.87.

実施例 3 1 4

8-(3-{1-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-

10 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



実施例 3 1 0 で得た 8-(3-{1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オンを用いて、実施例 3 1 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 229-

15 231℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.55 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.55-3.15 (13H, m), 3.27 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.60-6.75 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

20 元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

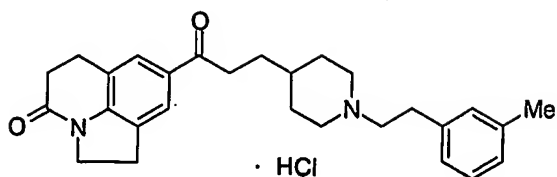
計算値 : C, 67.84; H, 7.17; N, 5.86.

実験値 : C, 68.07; H, 7.35; N, 5.69.

実施例 3 1 5

8-(3-{1-[2-(3-メチルフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-

25 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



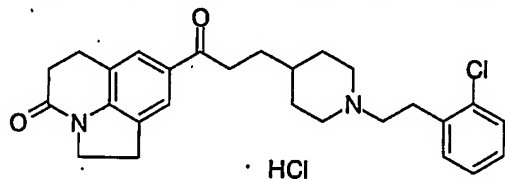
8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) およびメタンスルホン酸 2-(3-メチルフェニル)エチ  
ル(360mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 (391mg) を融点 197-199℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.45-3.10 (12H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.20 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

10 元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として  
計算値: C, 70.64; H, 7.62; N, 5.88.  
実験値: C, 70.53; H, 7.52; N, 5.91.

#### 実施例 3 1 6

8-(3-{1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩  
15



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(600mg) およびメタンスルホン酸 2-(2-クロロフェニル)エチ  
ル(475mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
20 (303mg) を融点 207-210℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.45 (3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.10 (8H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-



7.40 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

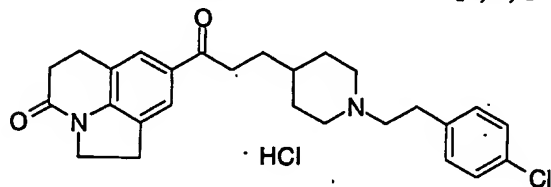
元素分析  $C_{27}H_{31}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 : C, 65.32; H, 6.70; N, 5.64.

実験値 : C, 65.77; H, 6.87; N, 5.63.

### 5 実施例 3 1 7

8-(3-{1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
10 ij]キノリン-4-オンおよびメタンスルホン酸 2-(4-クロロフェニル)エチルを用い  
て、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 204-206℃の  
無色結晶として得た。

$^1H$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40-1.90 (7H, m), 2.10-2.30 (2H,  
m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 2.85-3.30 (12H, m), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4Hz$ ),  
15 7.10-7.30 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

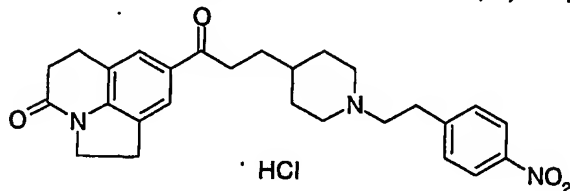
元素分析  $C_{27}H_{31}ClN_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値 : C, 64.16; H, 6.78; N, 5.54.

実験値 : C, 64.15; H, 7.04; N, 5.25.

### 実施例 3 1 8

20 8-(3-{1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-

ij]キノリン-4-オン(500mg) および 1-(2-プロモエチル)-4-ニトロベンゼン(368mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(443mg) を融点 217-219℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.55 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 2.85-3.15 (8H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 8.6Hz).

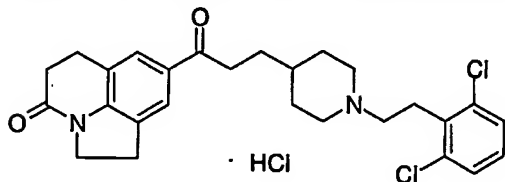
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.96; H, 6.56; N, 8.29.

10 実験値: C, 63.67; H, 6.77; N, 8.25.

#### 実施例 3 1 9

8-(3-{1-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



15 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) およびメタンスルホン酸 2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル(545mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(272mg) を融点 226-229℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.50 (3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.85-3.30 (10H, m), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

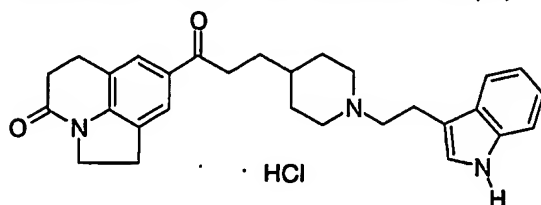
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 61.08; H, 6.08; N, 5.28.

25 実験値: C, 60.96; H, 6.32; N, 5.04.

#### 実施例 3 2 0

8-(3-{1-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
5 ij]キノリン-4-オン(500mg) および 3-(2-ブロモエチル)-1H-インドール(394mg)  
を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(370mg) を融  
点 157-159℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.50 (3H, m), 1.60-1.85 (4H,  
m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.85-3.15 (8H, m), 3.23 (2H, t,  
10 J = 8.4Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.25 (3H, m), 7.36 (1H, d, J =  
8.1Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.00-8.25  
(1H, br).

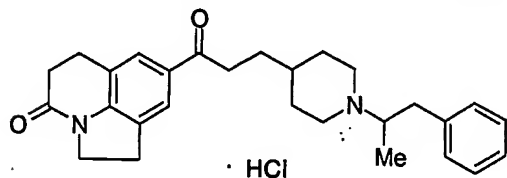
元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 68.29; H, 7.11; N, 8.24.

15 実験値: C, 68.77; H, 7.44; N, 7.94.

### 実施例 3 2 1

(±)-8-{3-[1-(1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル}-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



20 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(700mg) および(±)-メタンスルホン酸 1-メチル-2-フェニル  
エチル(528mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物(257mg) を融点 211-213℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.10-2.45 (3H, m), 2.60-3.10 (10H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.40 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

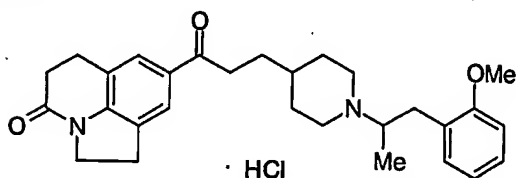
5 元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 70.64; H, 7.62; N, 5.88.

実験値: C, 70.80; H, 7.59; N, 5.88.

### 実施例 3 2 2

(±)-8-(3-{1-[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-4-ピペリジニル}プロ  
10 パノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸  
塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(600mg) および(±)-メタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェニ  
15 ル)-1-メチルエチル(516mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(204mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.20-1.40 (3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.20-2.45 (3H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
2.80-3.05 (8H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J$   
20 = 8.4Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

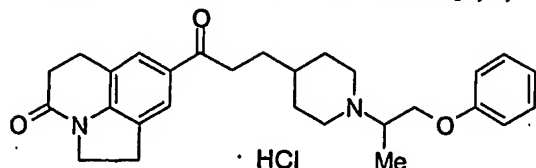
計算値: C, 67.62; H, 7.63; N, 5.44.

実験値: C, 67.65; H, 7.52; N, 5.42.

### 25 実施例 3 2 3

(±)-8-{3-[1-(1-メチル-2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル}-

1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(700mg) および(±)-メタンスルホン酸 1-メチル-2-フェノキシエチル(566mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(559mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.20-1.45 (3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.50 (3H, m), 2.71 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (6H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J = 9.4$ , 6.2Hz), 4.00-4.20 (3H, m), 6.80-7.00 (3H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

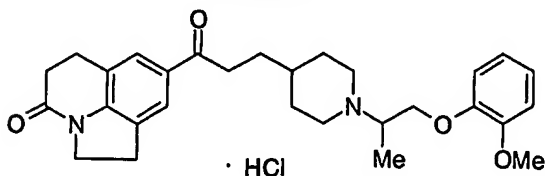
元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 68.35; H, 7.37; N, 5.69.

実験値: C, 68.37; H, 7.57; N, 5.63.

#### 15 実施例 3 2 4

(±)-メタンスルホン酸 8-(3-{1-[2-(2-メトキシフェノキシ)-1-メチルエチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および(±)-メタンスルホン酸 2-(2-メトキシフェノキシ)-1-メチルエチル(550mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(181mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.20-1.40

(3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.85-3.15 (7H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.80-3.90 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.10-4.20 (3H, m), 6.85-7.00 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

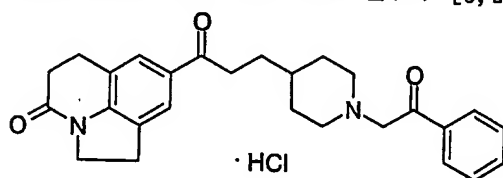
元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

5 計算値 : C, 66.72; H, 7.34; N, 5.37.

実験値 : C, 66.33; H, 7.54; N, 5.28.

### 実施例 3 2 5

8-[3-[1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および塩化フェナシル(248mg) を用いて、実施例 8 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(301mg) を融点 114-116℃の無色結晶として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.60 (3H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.10 (6H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.75 (5H, m), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s).

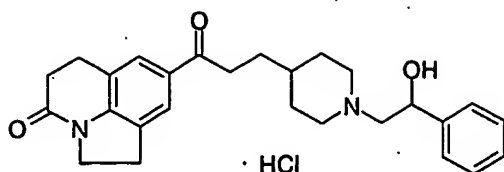
元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値 : C, 66.58; H, 7.24; N, 5.75.

実験値 : C, 66.64; H, 7.25; N, 5.36.

### 実施例 3 2 6

(±)-8-[3-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) およびスチレンオキシド(193mg) のテトラヒドロフ  
ラン(1ml) 混合物を 100℃で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルクロマト  
5 グラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物  
のフリー塩基体を融点 133-135℃の無色結晶(468mg)として得た。

上記フリー塩基体(390mg) を塩化水素-エタノール溶液で処理することにより、  
表題化合物(405mg) を融点 235-237℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.55 (3H, m), 1.60-1.85 (4H,  
10 m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.72 (2H, t,  
J = 7.6Hz), 2.85-3.05 (5H, m), 3.15-3.30 (3H, m), 3.40-4.40 (1H, br.),  
4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 4.80 (1H, dd, J = 8.4, 5.4Hz), 7.20-7.40 (5H,  
m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

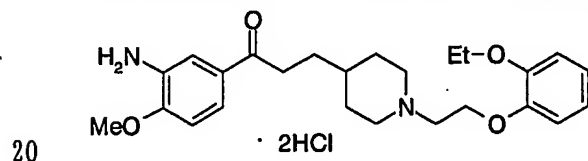
元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

15 計算値: C, 67.84; H, 7.17; N, 5.86.

実験値: C, 68.30; H, 7.47; N, 5.72.

### 実施例 3 2 7

1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-{1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-  
ピペリジニル}-1-プロパノン 2 塩酸塩



20

参考例 1 9 1 で得た 1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-(4-ピペリジニル)-1-  
プロパノン 2 塩酸塩(1.00g) および炭酸カリウム(1.00g) のエタノール(20ml)  
懸濁液に 1-(2-ブロモエトキシ)-2-エトキシベンゼン(732mg) を室温にて加えた。  
80℃で 12 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水(30ml)および酢酸エ

チル(40ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を融点 81-82℃の無色結晶(828mg)として得た。

- 5 上記フリー塩基体(200mg)を塩化水素-エタノール溶液で処理することにより、表題化合物(240mg)を融点 123-125℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.50-4.50 (2H, br), 2.83 (2H, t, J = 6.2Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.95-3.10 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.2Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.85-6.95 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

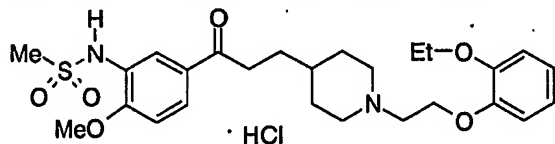
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 58.02; H, 7.40; N, 5.41.

実験値: C, 57.66; H, 7.82; N, 4.99.

### 15 実施例 3 2 8

N-[5-(3-{1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル}プロパノイル)-2-メトキシフェニル]メタンスルホンアミド 塩酸塩



- 実施例 3 2 7 で得た 1-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-3-{1-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]-4-ピペリジニル}-1-プロパノン 2 塩酸塩(300mg) およびトリエチルアミン(0.195ml) のテトラヒドロフラン(10ml) 溶液にメタンスルホンクロリド(0.108ml) を室温にて加え 12 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水(30ml)および酢酸エチル(40ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。
- 25 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を無色油状物(291mg)として





7.0Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 2.90-3.10 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.07 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.80-7.00 (5H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 9.01 (1H, s).

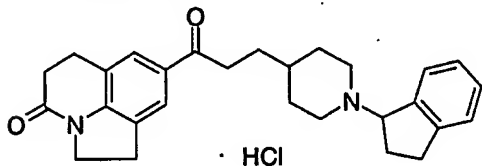
5 元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 63.09; H, 7.45; N, 5.45.

実験値: C, 60.19; H, 7.42; N, 5.22.

### 実施例 330

(±)-8-[3-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4-ピペリジニル]プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(700mg)、炭酸カリウム(700mg)、およびヨウ化カリウム(触媒量)のアセトニトリル(10ml)懸濁液に 1-クロロインダン(360mg)を室温にて加え 12 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に水(15ml)および酢酸エチル(20ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール(9:1))にて精製し、表題化合物のフリー塩基体を融点 111-113℃の無色結晶(285mg)として得た。

20 上記フリー塩基体(270mg)を塩化水素-エタノール溶液で処理することにより、表題化合物(270mg)を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.45 (3H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.00-2.30 (4H, m), 2.60-2.95 (8H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.40 (3H, m), 7.60-7.80 (3H, m).

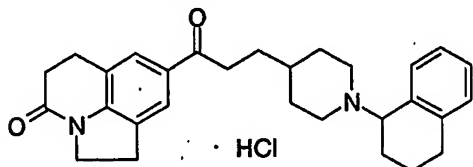
元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 67.12; H, 7.44; N, 5.59.

実験値 : C, 67.34; H, 7.30; N, 5.45.

### 実施例 3 3 1

(±)-8-[3-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4-ピペリジニル]プロパ  
5 ノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩

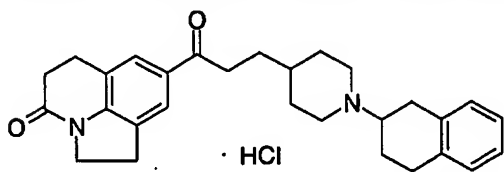


8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(500mg) および(±)-1-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ  
レン(280mg) を用いて、実施例 3 3 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合  
10 物(43mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.45 (3H, m), 1.55-1.80 (6H, m), 1.85-2.10 (4H, m), 2.50-3.10 (10H, m), 3.23 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.65-7.75 (3H, m).

### 15 実施例 3 3 2

(±)-8-[3-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-4-ピペリジニル]プロパ  
ノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-  
ij]キノリン-4-オン(600mg) および(±)-メタンスルホン酸 1,2,3,4-テトラヒド  
20 ロ-2-ナフタレニル(456mg) を用いて、実施例 3 3 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(290mg) を融点 223-225℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.45 (3H, m), 1.55-1.85 (4H,

m), 2.00-2.40 (3H, m), 2.60-3.10 (14H, m), 3.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

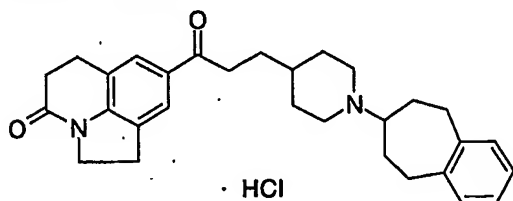
元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 70.07; H, 7.50; N, 5.64.

5 実験値: C, 69.77; H, 7.26; N, 5.56.

### 実施例 3 3 3

8-{3-[1-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-7-イル)-4-ピペリジニル]プロパノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



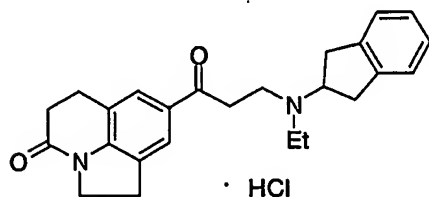
10

8-[3-(4-ピペリジニル)プロパノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) およびメタンスルホン酸 6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-7-イル(485mg) を用いて、実施例 3 3 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(51mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.60 (5H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.15-2.50 (4H, m), 2.65-2.95 (11H, m), 3.02 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.12 (4H, s), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

### 実施例 3 3 4

20 8-{3-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル(エチル)アミノ]プロパノイル}-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 192 で得た 8-(3-クロロプロパノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(489mg) および N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-エチルアミン(330mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(406mg) を融点 192-196℃の無色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.10-2.45 (1H, m), 2.60-3.30 (16H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

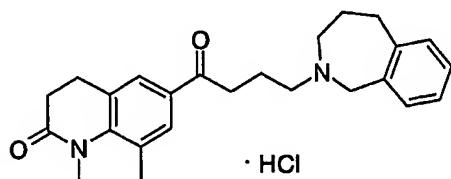
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 69.19; H, 6.97; N, 6.46.

- 10 実験値 : C, 68.65; H, 7.09; N, 6.20.

### 実施例 335

8-[4-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ブタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 15 参考例 179 で得た 8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(290mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(538mg) を融点 230-232℃の無色結晶として得た。

- 20 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.80 (2H, m), 1.90 (2H, quintet, J = 7.2Hz), 2.40 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.20 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.87 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, s).

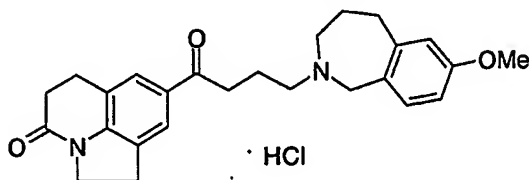
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl として

計算値 : C, 70.66; H, 6.88; N, 6.59.

- 25 実験値 : C, 70.20; H, 6.80; N, 6.56.

## 実施例 3 3 6

8-[4-(7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)ブタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



- 5 参考例 1 7 9 で得た 8-(4-クロロブタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(500mg) および 7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(320mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(246mg) を融点 121-123℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.65-1.80 (2H, m), 1.91 (2H, quintet, J = 7.0Hz), 2.42 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6Hz), 2.80-3.15 (8H, m), 3.21 (2H, t, J = 8.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 8.4Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.4, 2.6Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

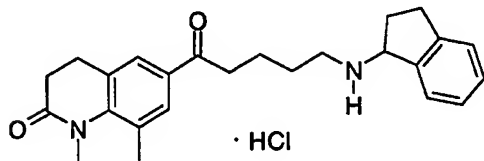
元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O として

- 15 計算値: C, 66.02; H, 7.03; N, 5.92.

実験値: C, 66.09; H, 7.30; N, 5.64.

## 実施例 3 3 7

(±)-8-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



20

参考例 1 9 3 で得た (±)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(332mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことに

より、表題化合物(57mg)を融点 98-100℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-1.75 (4H, m), 2.00-2.50 (2H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.75-3.05 (8H, m), 3.12 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.94 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.60-4.75 (1H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.60-7.70 (3H, m).

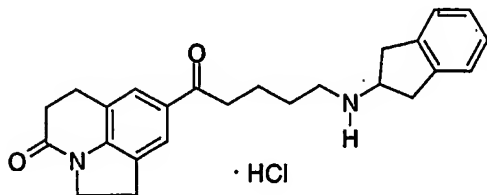
5 元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 66.43; H, 7.14; N, 6.20.

実験値: C, 66.70; H, 6.77; N, 6.09.

### 実施例 3 3 8

8-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラ  
10 ヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 9 4 で得た 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル[5-オキソ-5-(4-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(461mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、

15 表題化合物(275mg)を融点 187-189℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.80-3.40 (12H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 7.75 (2H, s), 9.40-9.60 (2H, br).

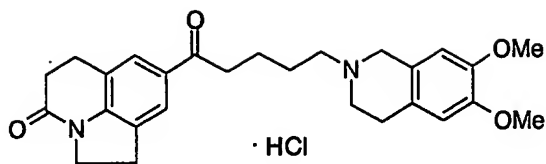
元素分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

20 計算値: C, 65.13; H, 7.22; N, 6.08.

実験値: C, 64.75; H, 7.01; N, 6.02.

### 実施例 3 3 9

8-[5-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ペンタノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド  
ロイソキノリン(945mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、  
5 表題化合物(430mg) を融点 215-217℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-2.00 (6H, m), 2.56 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.65-3.10 (8H, m), 3.20 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.84 (6H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

10 元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

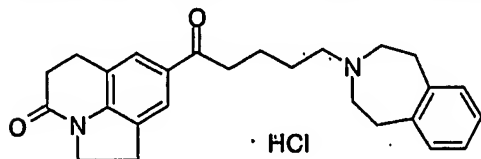
計算値: C, 64.47; H, 7.01; N, 5.57.

実験値: C, 64.74; H, 7.25; N, 5.30.

実施例 340

8-[5-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イル)ペンタノイル]-

15 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



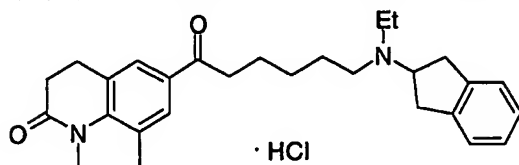
参考例 1 で得た 8-(5-クロロペンタノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(1.00g) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ  
アゼピン(605mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化  
20 合物(703mg) を融点 252-254℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.85 (4H, m), 2.53 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 2.60-3.10 (14H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.20 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (1H, s).

実施例 341



8-[6-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル(エチル)アミノ]ヘキサノイル]-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
5 [3,2,1-ij]キノリン-4-オン(650mg) および N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イ  
ル)-N-エチルアミン(330mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことによ  
り、表題化合物(366mg) を融点 160-162℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.30-1.85  
(6H, m), 2.50-3.30 (13H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.10 (2H, t, J = 8.4Hz),  
10 7.05-7.25 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, s).

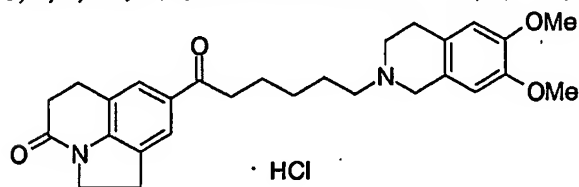
元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl·3.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 60.78; H, 8.57; N, 5.67.

実験値: C, 61.16; H, 8.12; N, 5.88.

#### 実施例 3 4 2

15 8-[6-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)ヘキサノイル]-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



参考例 2 で得た 8-(6-ブロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ  
[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド  
20 ロイソキノリン(432mg) を用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物(540mg) を融点 216-218℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-2.05 (8H, m), 2.51 (2H, t, J =  
7.6Hz), 2.60-2.85 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6Hz), 3.02 (2H, t, J =

7.6Hz), 3.22 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, s), 3.83 (6H, s), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

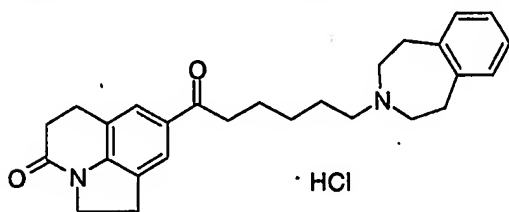
元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 61.81; H, 7.41; N, 5.15.

5 実験値: C, 62.26; H, 6.99; N, 5.14.

#### 実施例 3 4 3

8-[6-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)ヘキサノイル]-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



10 参考例 2 で得た 8-(6-プロモヘキサノイル)-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン(600mg) および 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(277mg) を用いて、参考例 1 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(566mg) を融点 222-225℃の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.85 (10H, m), 2.49 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (4H, m), 2.85-3.10 (6H, m), 3.21 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.10 (4H, s), 7.67 (1H, s), 7.72 (1H, s).

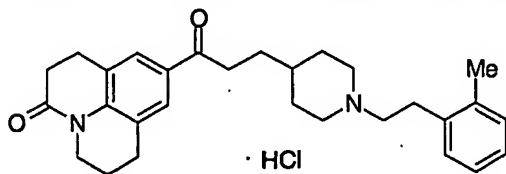
元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 70.19; H, 7.42; N, 6.06.

実験値: C, 70.72; H, 7.13; N, 6.09.

#### 20 実施例 3 4 4

9-(3-{1-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピペリジン-4-イル}プロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



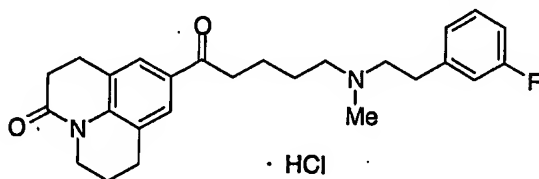
参考例 176 で得た 9-(3-ピペリジン-4-イルプロパノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン(326mg) およびメタンスルホン酸 2-(2-メチルフェニル)エチル(214mg) を用いて、実施例 81 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(172mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.40 (3H, m), 1.68-1.78 (4H, m), 1.94-2.02 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7Hz), 2.80-2.86 (4H, m), 2.94 (4H, t, J = 7Hz), 3.04 (2H, t, J = 11Hz), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 7.09-7.15 (4H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1674, 1604, 1489, 1361, 1339, 1168.

#### 10 実施例 345

9-{5-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド[3,2,1-ij]キノリン-5-オン 塩酸塩



- 参考例 5 で得た 9-(5-クロロペンタノイル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H,5H-ピリド  
15 [3,2,1-ij]キノリン-5-オン(306mg) および N-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(337mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(205mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

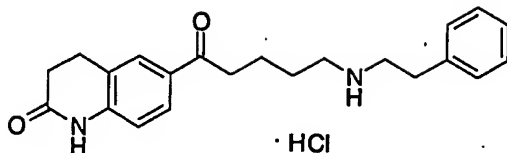
- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.60 (2H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.58-2.62  
20 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6Hz), 2.74-2.79 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6Hz), 2.91-2.96 (4H, m), 3.89 (2H, t, J = 6Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.19-7.25 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 5Hz).

IR (neat) ν cm<sup>-1</sup>: 1675, 1604, 1589, 1485, 1362, 1339, 1161.

#### 実施例 346

- 25 6-{5-[[2-(フェニルエチル)アミノ]ペンタノイル]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-

オン 塩酸塩



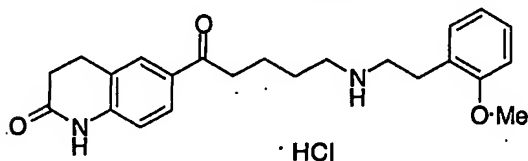
- 参考例 3 4 5 で得た 5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル(2-フェニルエチル)カルバミン酸 tert-ブチル (520mg) を用いて、  
 5 実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 200-202℃の無色結晶(390mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.76 (4H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.93-3.02 (8H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 9.25 (2H, s), 10.46 (1H, s).

- 10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3305, 2937, 2775, 1684, 1604, 1508, 1367.

実施例 3 4 7

6-(5-{{2-(2-メトキシフェニル)エチル}アミノ}ペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



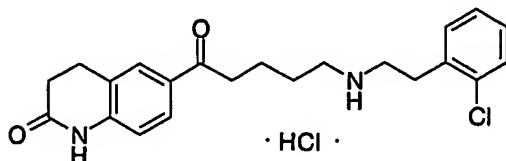
- 15 参考例 1 9 7 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル (630mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 176-177℃の無色結晶(449mg)として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.72 (4H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.92-3.01 (10H, m), 3.79 (3H, s), 6.90 (1H, t, J = 7.5Hz), 6.98 (2H, t, J = 7.3Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 9.16 (2H, s), 10.46 (1H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3272, 2942, 2747, 1682, 1602, 1501, 1369, 1312, 1253, 762.

## 実施例 3 4 8

6-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



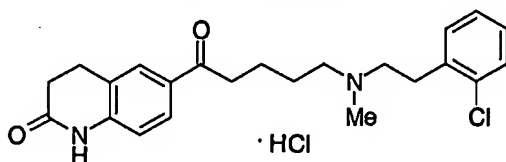
- 5 参考例 1 9 8 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ペンチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (670mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 197-198℃の無色結晶(450mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.74 (4H, m), 2.47-2.51 (2H, m), 2.92-3.10 (10H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 9.31 (2H, s), 10.45 (1H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3276, 2955, 2738, 1684, 1654, 1599, 1508, 1361, 1304, 1170, 756.

## 実施例 3 4 9

- 15 6-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 参考例 1 9 5 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(133mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(187mg)を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 167-168℃の無色結晶(99mg)として得た。

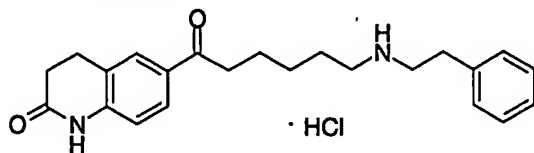
<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.61 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.59-2.63 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 8Hz), 2.88-2.97 (4H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.3Hz), 6.85 (1H, d, J

= 6.4Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.80 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.81 (1H, s), 8.95 (1H, br).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3188, 3059, 1674, 1608, 1595, 1384, 1314, 816, 751.

### 実施例 350

- 5 6-{6-[(2-フェニルエチル)アミノ]ヘキサノイル}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



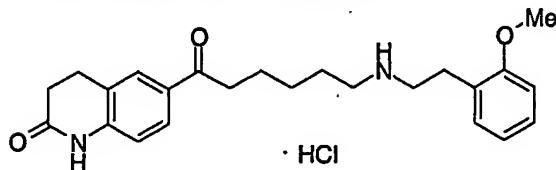
- 参考例 199 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(486mg)および 2-フェニルエチルアミン(454mg) を用いて、実施例 9 と同様の  
10 操作を行うことにより、表題化合物を融点 223-224℃の無色結晶(205mg)として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.35-1.42 (2H, m), 1.46 (1H, br.s), 1.49-1.56 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.62-2.70 (4H, m), 2.80 (2H, t, J = 6Hz), 2.86-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.4Hz), 6.83 (1H, d, J = 7Hz),  
15 7.16-7.18 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 7Hz), 7.80 (1H, s), 8.93 (1H, br).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3193, 3062, 1671, 1605, 1505, 1381, 1314.

### 実施例 351

- 6-(6-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩  
20



- 参考例 199 で得た 6-(6-プロモヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(486mg)および 2-(2-メトキシフェニル)エチルアミン(567mg) を用いて、実施  
例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 223-224℃の無色結晶

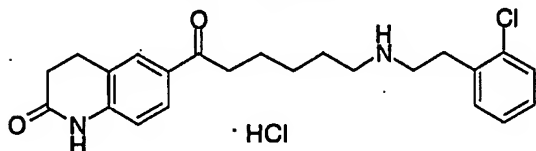
(122mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.43 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.53 (1H, br), 1.69-1.77 (2H, m), 2.62-2.69 (4H, m), 2.78-2.86 (4H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.81-6.89 (3H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 9.30 (1H, br).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3192, 3061, 1677, 1608, 1495, 1367, 1317, 1243.

### 実施例 3 5 2

6-(6-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



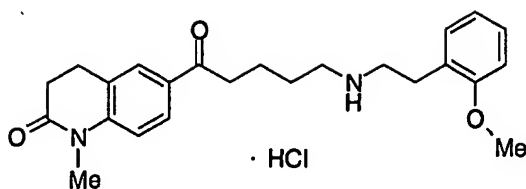
参考例 1 9 9 で得た 6-(6-ブロモヘキサノイル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(486mg)および 2-(2-クロロフェニル)エチルアミン(584mg)を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 213-214℃の無色結晶 (196mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37-1.45 (2H, m), 1.49 (1H, br), 1.51-1.58 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.65-2.70 (4H, m), 2.86-2.96 (6H, m), 3.04 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.12-7.31 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.93 (1H, br).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3191, 3059, 1672, 1608, 1506, 1380, 1316.

### 実施例 3 5 3

6-(5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



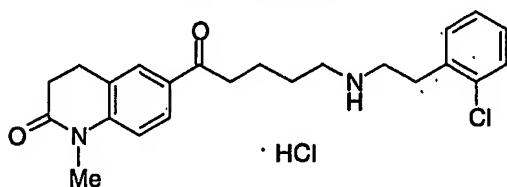
参考例 200 で得た 2-(2-メトキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-  
1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-  
ブチル(220mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 を融点 167-168℃の無色結晶(184mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.52-1.68 (4H, m), 2.49 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ),  
2.83-2.96(10H, m), 3.19 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.81 (1H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ),  
6.90 (1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.08-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, d,  $J = 7.5\text{Hz}$ ),  
7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.10 (2H, s).

10 IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 2951, 2783, 2453, 1688, 1606, 1494, 1469, 1354, 1248,  
1125, 766.

#### 実施例 354

6-(5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]ペンタノイル)-3,4-ジヒドロキノ  
リン-2(1H)-オン 塩酸塩



15

参考例 201 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-  
1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブ  
チル(240mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
融点 102-103℃の無色結晶(193mg)として得た。

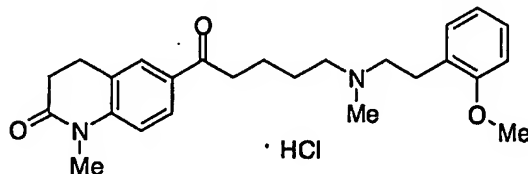
20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.52-1.68 (4H, m), 2.49 (2H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ),  
2.87-3.07(10H, m), 3.19 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.19-7.26 (2H,  
m), 7.32 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J = 7, 2\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s),  
7.81 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 9.25 (2H, s).



IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2947, 2768, 2453, 1671, 1604, 1477, 1443, 1355, 1126, 751.

### 実施例 3 5 5

6-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



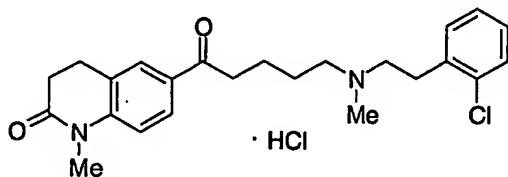
参考例 1 5 4 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (224mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン (291mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を淡黄色非晶状粉末 (165mg) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.55-1.62 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.55-2.59 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.76-2.81 (2H, m), 2.93-2.98 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 2Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2Hz).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2941, 1679, 1604, 1495, 1466, 1354, 1243, 1126.

### 実施例 3 5 6

6-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 1 5 4 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン (224mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン (299mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点

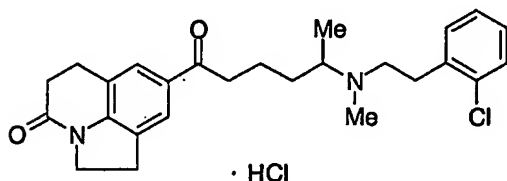
129-130℃の無色結晶(200mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.62 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.33 (3H, s) 2.47 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.59-2.63 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.88-2.99 (6H, m), 3.39 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ),  
 5 7.10-7.19 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J = 7.3, 2\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J = 8, 2\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J = 8.5, 2\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 2943, 1679, 1605, 1474, 1354, 1305, 1126.

### 実施例 3 5 7

(±)-8-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル}-  
 10 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



100ml の4口フラスコにポリりん酸 7.8g を仕込み、50-60℃に加温したのち  
 1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 520mg(3mmol) 及び  
 参考例 2 0 2 で得た(±)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘ  
 15 キサン酸 850mg(3.3mmol)を加えた。外温 110℃で 15 時間攪拌後、氷水(20ml) を  
 加えて溶解し 8N-NaOH(約 20ml) を加えて PH7-8 とした。遊離した油状物を酢酸  
 エチル(30ml) で抽出し、水及び飽和食塩水各(20ml) で順次洗浄ののち、 $\text{MgSO}_4$   
 乾燥ののち濃縮した。残渣をカラム精製し(塩基性シリカゲル: 80g 使用, 展開溶  
 媒: 酢酸エチル-ヘキサン=1:1) 表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物  
 20 (660mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.30-1.37  
 (1H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.50-2.58  
 (1H, m), 2.61-2.73 (4H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 3.02(2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ),  
 3.22 (2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.08-7.18 (2H, m),  
 25 7.23(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H,

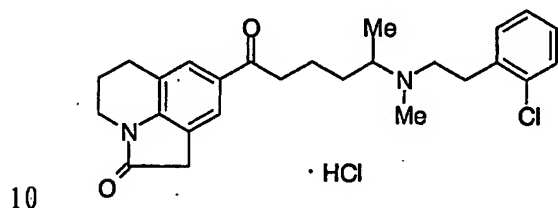
s), 7.72 (1H, s).

IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1674, 1598, 1494, 1447, 1381, 1330, 1155, 753.

上記で得たフリー塩基体(650mg)を酢酸エチル(1ml)に溶解し、室温下 4N-塩酸  
(酢酸エチル溶液) (0.5ml)を加えた。室温で 30 分間攪拌後濃縮し、残渣に酢  
5 酸エチル(2ml)を加え析出した結晶をろ取し、表題化合物(568mg)を融点 93-  
95℃の微黄色粉末状として得た。

### 実施例 3 5 8

(±)-8-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル]-5,6-  
テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 520mg(3mmol) 及び参  
考例 2 0 2 で得た(±)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキ  
サン酸 850mg(3.3mmol)を用いて、実施例 3 5 7 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物のフリー塩基体を淡黄色油状物(456mg)として得た。

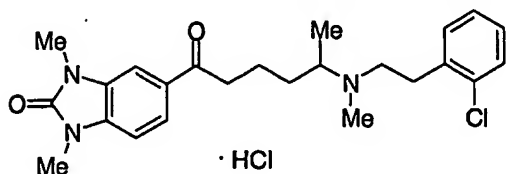
15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.96 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.30-1.37  
(1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.31 (3H,  
s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.81-2.90 (6H, m), 3.54 (2H,  
s), 3.74 (2H, t, J = 6.0Hz), 7.10 (1H, dt, J = 7.3, 1.7Hz), 7.16 (1H, dt,  
J = 7.3, 1.7Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 1.7Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.6,  
20 1.7Hz), 7.73 (2H, s).

IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1718, 1673, 1604, 1496, 1343, 1154, 753.

上記で得たフリー塩基体(440mg)を酢酸エチル(1ml)に溶解し、室温下 4N-塩酸  
(酢酸エチル溶液) (0.5ml)を加えた。室温で 30 分間攪拌後濃縮し、残渣に酢  
酸エチル(2ml)を加え析出した結晶をろ取し、表題化合物(420mg)を融点 63-65℃  
25 の微黄色粉末状として得た。

## 実施例 359

(±)-1,3-ジメチル-5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノイル}-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 5 1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 484mg(3mmol)及び参考例 202 で得た (±)-5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ヘキサノ酸 850mg(3.3mmol)を用いて、実施例と同様の操作を行うことにより、表題化合物(860mg)のフリー塩基体を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96(3H, d, J = 6.46Hz), 1.32-1.39  
10 (1H, m), 1.54-1.59 (1H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.31(3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 2.82-2.99 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.46 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.09 (1H, dt, J = 7.3, 1.7Hz), 7.15 (1H, dt, J = 7.3, 1.7Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 1.7Hz), 7.30 (1H, dd, J = 7.6, 1.7Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 1720, 1676, 1622, 1511, 1475, 1395, 1195, 750, 584

- 上記で得たフリー塩基体(850mg)を酢酸エチル(2ml)に溶解し、室温下 4N-塩酸 (酢酸エチル溶液) (0.5ml)を加えた。室温で 30 分間攪拌後濃縮し、残渣に酢酸エチル(2ml)を加え析出した結晶をろ取し、表題化合物(900mg)を微黄色非晶  
20 状粉末として得た。

## 実施例 360

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン p-トルエンスルホン酸塩

- 実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
25 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) を 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(10ml)と混じ、酢酸エチル(30ml

×3 回)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(3ml)を加え、溶液とした。次いで p-トルエンスルホン酸 1 水和物(95mg, 0.5mmol) のエタノール(3ml) 溶液を加え、攪拌後、エタノール(約 5.5ml) を減圧下留去した。残渣を室温で放置し、析出した結晶を濾取し、エタノールおよびジエチルエーテルで順次洗淨した。さらに減圧下乾燥することにより表題化合物を融点 172-173℃(分解)の無色結晶(258mg) として得た。

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot C_7H_8O_3S$  として

計算値: C, 63.85; H, 6.05; N, 4.80.

10 実験値: C, 63.77; H, 5.99; N, 4.69.

#### 実施例 3 6 1

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 硫酸塩

15 実施例 3 9 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(205mg, 0.5mmol) および硫酸(49mg, 0.5mmol) を用い、実施例 3 6 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 155-156℃(分解) の無色結晶(218mg) として得た。

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot H_2SO_4$  として

20 計算値: C, 56.63; H, 5.74; N, 5.50.

実験値: C, 56.42; H, 5.86; N, 5.23.

#### 実施例 3 6 2

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 臭化水素酸塩

25 実施例 3 9 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩(205mg, 0.5mmol) および 48%臭化水素酸(84mg, 0.5mmol) を用い、実施例 3 6 0 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 201-203℃(分解) の無色結晶(220mg)

として得た。

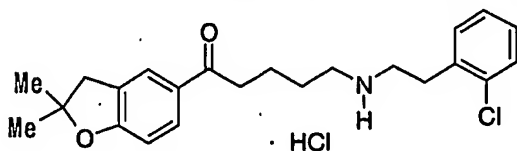
元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot HBr$  として

計算値 : C, 58.61; H, 5.74; N, 5.70.

実験値 : C, 58.54; H, 5.85; N, 5.53.

### 5 実施例 363

5-{{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)ペンタン-1-オン} 塩酸塩



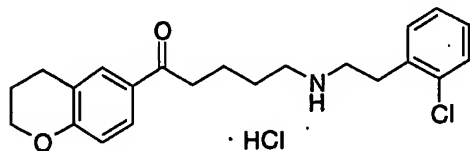
参考例 209 で得た 5-(2,3-ジヒドロ-2,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-5-イル)-5-  
10 オキシペンチル [2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル  
(550mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点  
132-133℃の無色結晶(350mg)として得た。

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.42 (6H, s), 1.61-1.75 (4H, m), 2.93-3.16  
(10H, m), 6.78 (1H, t,  $J = 8.3Hz$ ), 7.30-7.46 (4H, m), 7.79 (1H, d,  $J =$   
15 8.3Hz), 7.83 (1H, s), 9.36 (2H, br).

IR (KBr)  $\nu_{cm^{-1}}$ : 2946, 1668, 1603, 1440, 1266, 1090, 750.

### 実施例 364

5-{{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-1-ペンタノン} 塩酸塩



20

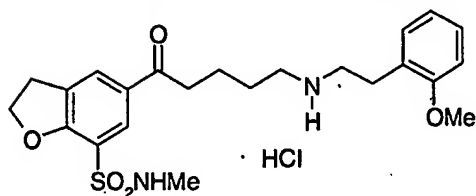
参考例 210 で得た 5-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル)-5-オキシペンチル  
[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(750mg) を用いて、  
実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 154-155℃の無色結  
晶(586mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.72 (4H, m), 1.91 (2H, br.s), 2.77 (2H, br.s) 2.95-2.98 (4H, m), 3.08-3.15 (4H, m), 4.18 (2H, br.s), 6.79 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.26-7.44 (4H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.72 (1H, s), 9.19 (2H, br.s).

5 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 2958, 1673, 1605, 1499, 1476, 1257, 1138, 1019, 758.

### 実施例 3 6 5

N-メチル-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



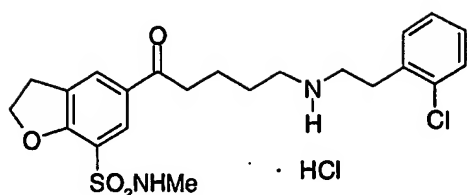
10 参考例 2 1 1 で得た 5-(7-[(メチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(850mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 167-168℃の無色結晶(673mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.76 (4H, m), 2.45 (3H, d, J = 4.8Hz),  
15 2.94-3.05 (8H, m), 3.31 (2H, t, J = 8.8Hz), 3.79 (3H, s), 4.80 (2H, t, J = 8.8Hz), 6.89 (1H, t, J = 7.6Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.47 (1H, br.s), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 9.19 (2H, br).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3319, 2783, 2453, 1686, 1605, 1496, 1467, 1334, 1255,  
20 1157, 1119, 758, 586.

### 実施例 3 6 6

N-メチル-5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



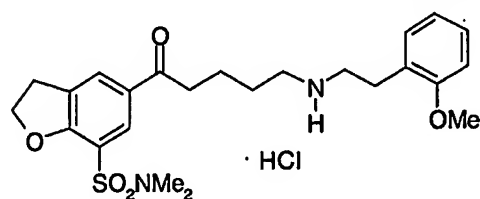
参考例 2 1 2 で得た 5-{7-[(メチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ  
フラン-5-イル}-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸  
tert-ブチル(500mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題  
5 化合物を融点 182-183℃の無色結晶(430mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62-1.76 (4H, m), 2.45 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ),  
2.97-3.11 (8H, m), 3.31 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.80 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ),  
7.28-7.34 (2H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 8.05 (1H, s),  
8.09 (1H, s), 9.28 (2H, br).

10 IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3155, 2808, 1677, 1613, 1480, 1431, 1326, 1228, 1150,  
766, 588.

#### 実施例 3 6 7

N,N-ジメチル-5-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



15

参考例 2 1 3 で得た 5-{7-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベン  
ゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミ  
ン酸 tert-ブチル(860mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、  
表題化合物を融点 164-165℃の無色結晶(636mg)として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.62-1.75 (4H, m), 2.70 (6H, s), 2.93-3.06  
(8H, m), 3.31 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.79 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ),  
6.89 (1H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J =$   
7.6Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.13(1H, s), 9.17 (2H,

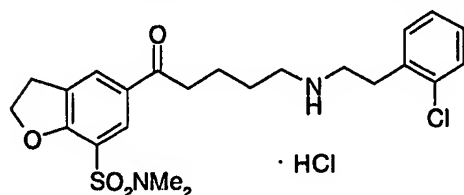


br).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2783, 1684, 1604, 1496, 1463, 1424, 1338, 1250, 1152, 1126, 956, 766, 585.

### 実施例 3 6 8

- 5 N-ジメチル-5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 2 1 4 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル(5-{7-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル}-5-オキソペンチル)カルバミン

- 10 酸 tert-ブチル(500mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 176-177℃の無色結晶(417mg)として得た。

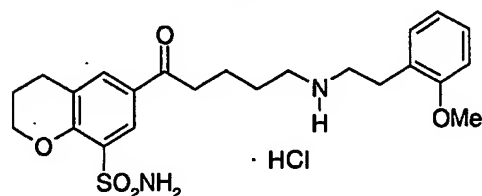
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.62-1.75 (4H, m), 2.70 (6H, s), 2.97-3.14 (8H, m), 3.32 (2H, t, J = 8.8Hz), 4.79 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.0, 1.7Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 1.7Hz), 8.00

- 15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.21 (2H, br).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 2776, 1684, 1601, 1461, 1424, 1334, 1265, 1151, 1121, 963, 758, 758, 584.

### 実施例 3 6 9

- 20 6-(5-{[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-8-クロマンズルホンアミド 塩酸塩



参考例 2 1 5 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-メトキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブ

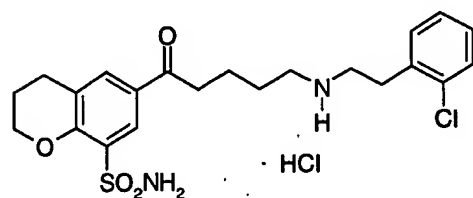
チル(650mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 184-185℃の無色結晶(560mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61-1.73 (4H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 2.86 (2H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 2.93-3.03 (8H, m), 3.78 (3H, s), 4.36 (2H, t,  $J = 5.1\text{Hz}$ ),  
5 6.89 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.16-7.25 (2H, m), 7.19 (2H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 9.23 (2H, br. s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3306, 3209, 2947, 1661, 1602, 1573, 1495, 1342, 1244, 1161, 1140, 766, 591.

#### 10 実施例 370

6-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-8-クロマンズルホンアミド 塩酸塩



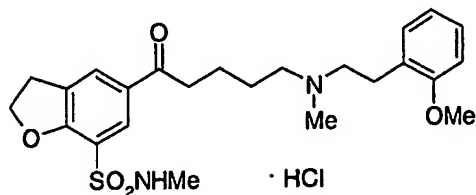
参考例 216 で得た 5-[8-(アミノスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-6-イル]-5-オキソペンチル[2-(2-クロロフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(650mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 177-178℃の無色結晶(564mg)として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.73 (4H, m), 1.95-1.99 (2H, m), 2.86 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, br. s), 3.02 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.09-3.16  
20 (4H, m), 4.36 (2H, t,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 7, 2.2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 7, 2.2\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 9.36 (2H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3307, 3208, 1662, 1602, 1573, 1474, 1342, 1161, 1140, 1004, 907, 765, 591.

#### 25 実施例 371

5- $\{5-[[2-(2\text{-メトキシフェニル})\text{エチル}](\text{メチル})\text{アミノ}]\text{ペンタノイル}\}$ -N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩

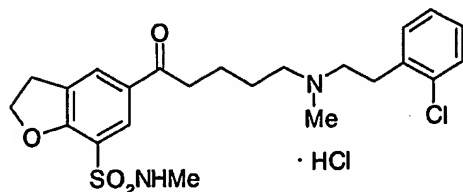


参考例 203 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベン  
 5 ソフラン-7-スルホンアミド(664mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-  
 N-メチルアミン(752mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物(246mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.76-2.80 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.82-4.85 (1H, br), 4.86 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ).  
 IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3307, 1679, 1602, 1495, 1465, 1330, 1244, 1160, 1118, 756, 734, 587.

#### 15 実施例 372

5- $\{5-[[2-(2\text{-クロロフェニル})\text{エチル}](\text{メチル})\text{アミノ}]\text{ペンタノイル}\}$ -N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



参考例 203 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベン  
 20 ソフラン-7-スルホンアミド(664mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-  
 メチルアミン(768mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題  
 化合物(360mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

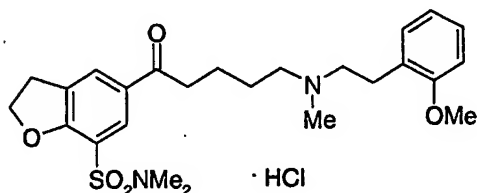
$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.61 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.56-2.60 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.76-2.80 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.82-4.85 (1H, br), 4.86 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 1.6\text{Hz}$ ).

m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.60-2.64 (2H, m), 2.66 (3H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 2.89-2.98 (4H, m), 3.34 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.77 (1H, br.s), 4.87 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ).

IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3307, 1680, 1603, 1475, 1329, 1263, 1159, 1119, 754, 585.

### 実施例 373

5-[5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



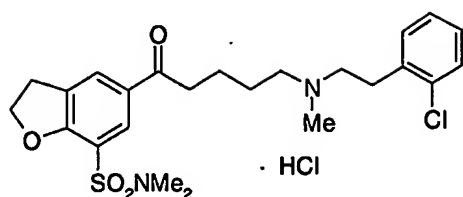
参考例 204 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (692mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン (752mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (466mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.63 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.49 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.58-2.62 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 2.84 (6H, s), 2.95 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.32 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.82 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ).

IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3307, 1680, 1603, 1475, 1329, 1263, 1159, 1119, 754, 585.

### 実施例 374

5-[5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド 塩酸塩



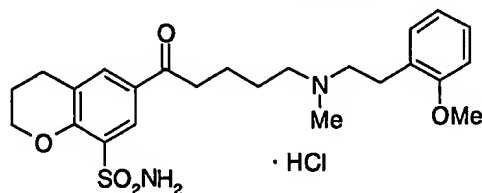
参考例 204 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-  
ベンゾフラン-7-スルホンアミド (692mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチ  
ル]-N-メチルアミン (768mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、  
5 表題化合物 (370mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.61 (2H, m), 1.70-1.78 (2H,  
m), 2.33 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.59-2.63 (2H, m), 2.84 (6H,  
s), 2.87-2.96 (4H, m), 3.32 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.82 (2H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ),  
7.12 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.24 (1H,  
10 dd,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J =$   
1.5Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 1.5\text{Hz}$ ).

IR (neat)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 1681, 1603, 1464, 1423, 1342, 1262, 1154, 1119, 958,  
754, 583.

#### 実施例 375

15 6-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-8-クロ  
マンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 208 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンスルホンアミド  
(664mg) および N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミン (752mg) を  
20 用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 121-122℃  
の無色結晶 (447mg) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.75 (2H,  
m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.42-2.46 (2H, m), 2.54-2.58 (2H,

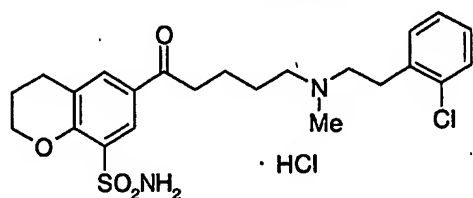
m), 2.74-2.78 (2H, m), 2.88-2.93 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.47 (2H, t, J = 5.3Hz), 5.17 (2H, br.s), 6.82-6.88 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.7Hz).

IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3388, 3283, 1684, 1600, 1461, 1324, 1243, 1165, 1144,

5 1032, 752.

### 実施例 376

6-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-8-クロマン  
スルホンアミド 塩酸塩



10 参考例 208 で得た 6-(5-クロロペンタノイル)-8-クロマンスルホンアミド (664mg) および N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミン(768mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物(360mg) を淡黄色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.51-1.59 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.58-2.62 (2H, m), 2.87-2.93 (6H, m), 4.48 (2H, t, J = 5.3Hz), 5.31 (2H, br.s), 7.12 (1H, dt, J = 7.3, 2Hz), 7.17 (1H, dt, J = 7.3, 2Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.3, 1.7Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.3, 1.7Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.7Hz).

20 IR (neat)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3384, 3276, 1684, 1599, 1477, 1324, 1161, 1144, 901, 757.

### 実施例 377

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン クエン酸塩

25 実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-

5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) およびクエン酸 (96mg, 0.5mmol) を用い、実施例 360 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 100-102℃ (分解) の無色結晶 (278mg) として得た。

- 5 元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot C_6H_8O_7$  として  
計算値 : C, 59.75; H, 5.85; N, 4.65.  
実験値 : C, 59.34; H, 6.21; N, 4.39.  
実施例 378

- 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5, 6-ジヒドロ-4H-  
10 ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン コハク酸塩  
実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) およびコハク酸 (59mg, 0.5mmol) を用い、実施例 360 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 138-140℃ (分解) の無色結晶 (217mg) として  
15 て得た。

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$  として  
計算値 : C, 63.57; H, 6.29; N, 5.30.  
実験値 : C, 63.37; H, 6.20; N, 5.10.  
実施例 379

- 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5, 6-ジヒドロ-4H-  
20 ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン メタンスルホン酸塩  
実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 2, 1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) およびメタンスルホン酸 (48mg, 0.5mmol) を用い、実施例 360 と同  
25 様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 186-188℃ (分解) の無色結晶 (213mg) として得た。

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot CH_3O_3S$  として  
計算値 : C, 59.22; H, 6.16; N, 5.52.

実験値 : C, 59.07; H, 6.25; N, 5.35.

実施例 380

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン L(+)-酒石酸塩

- 5 実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) および L(+)-酒石酸 (75mg, 0.5mmol) を用い、実施例 360 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 103-105℃ (分解) の無色結晶 (225mg) として得た。

10 実施例 381

8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン シュウ酸塩

- 15 実施例 39 で得た 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩 (205mg, 0.5mmol) およびシュウ酸 (45mg, 0.5mmol) を用い、実施例 360 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 161-163℃ (分解) の無色結晶 (221mg) として得た。

元素分析  $C_{24}H_{27}ClN_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$  として

計算値 : C, 62.33; H, 5.83; N, 5.59.

- 20 実験値 : C, 62.15; H, 6.00; N, 5.44.

実施例 382

5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン p-トルエンスルホン酸塩

- 25 実施例 143 で得た 5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩 (458mg, 1.05mmol) および p-トルエンスルホン酸 (200mg, 1.05mmol) を用い、実施例 360 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 148-150℃ の無色結晶 (566mg) として得た。



$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (4H, br), 2.28 (3H, s), 3.09 (8H, m), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 7.10 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.25-7.51 (7H, m), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.52 (2H, br).

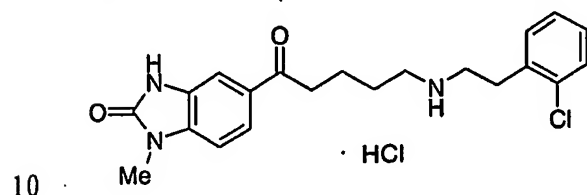
元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$  として

5 計算値: C, 60.88; H, 5.99; N, 7.34.

実験値: C, 60.95; H, 6.00; N, 7.47.

### 実施例 3 8 3

5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



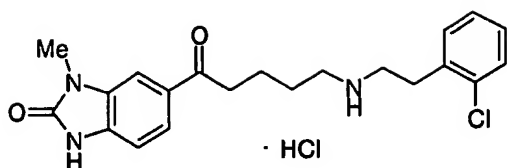
参考例 2 1 8 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(500mg)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 192-193°C の無色結晶(340mg)として得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67-1.73 (4H, m), 2.97 (2H, br.s), 3.04 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.11 (4H, br.s), 3.31 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.7$  Hz), 9.20 (2H, br.s), 11.19 (1H, s).

20 IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 2776, 1749, 1666, 1630, 1487, 1319, 1272, 808, 750.

### 実施例 3 8 4

6-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



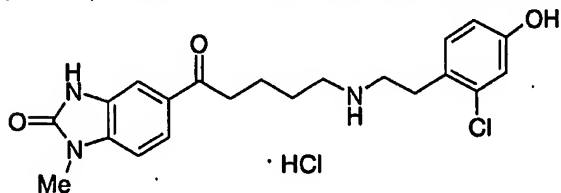
参考例 2 1 8 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジ  
ヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-  
ブチル(500mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
5 を融点 127-129℃の無色結晶(354mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68-1.74 (4H, m), 2.98(2H, br.s), 3.07 (2H,  
t, J = 6.8Hz), 3.11 (4H, br.s), 3.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.3Hz),  
7.27-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 7.0, 2.0Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.0,  
2.0Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 1.7Hz), 9.24 (2H,  
10 br.s), 11.32 (1H, s).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3356, 2733, 1703, 1677, 1623, 1474, 1370, 1252, 1181,  
757, 691.

#### 実施例 3 8 5

5-(5-{{2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミノ}ペンタノイル)-1-メ  
チル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩  
15



参考例 2 1 9 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-  
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カル  
バミン酸 tert-ブチル(400mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことによ  
20 り、表題化合物を融点 202-204℃の無色結晶(330mg)として得た。

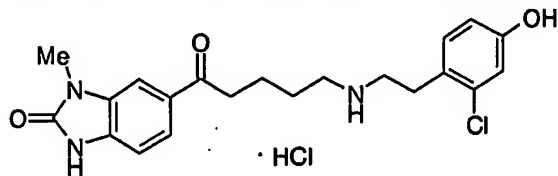
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66-1.68 (4H, m), 2.95-3.06 (8H, m), 3.31  
(3H, s), 6.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.16  
(1H, d, J = 8.3Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.5Hz),

7.76 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 8.96 (2H, br.s), 9.92 (1H, s), 11.16 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3206, 1703, 1665, 1622, 1502, 1438, 1310, 1083, 705.

### 実施例 386

- 5 6-(5-{[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



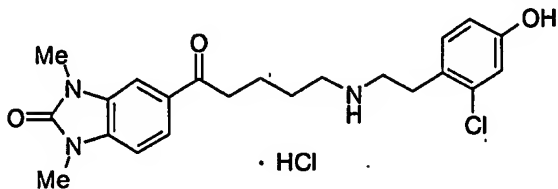
- 参考例 219 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(250mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 201-203℃の無色結晶(202mg)として得た。

- 10  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.67-1.68 (4H, m), 2.97-3.08 (8H, m), 3.33 (3H, s), 6.73 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 8.97 (2H, br.s), 9.92 (1H, s), 11.30 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3120, 2946, 2797, 1695, 1673, 1612, 1502, 1469, 1180, 691.

### 実施例 387

- 20 5-(5-{[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



参考例 220 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチ

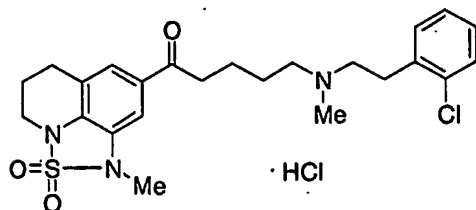
ル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-オキソペンチル]  
カルバミン酸 tert-ブチル(260mg)を用いて、実施例1と同様の操作を行うこと  
により、表題化合物を融点 195-197℃の無色結晶(212mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67-1.70 (4H, m), 2.97-3.00 (6H, m), 3.09  
5 (2H, t, J = 6.6Hz), 3.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.3,  
2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.25 (1H, d, J  
= 8.3Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.7Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.3, 1.7Hz), 8.99  
(2H, br.s), 9.92 (1H, s).

IR (KBr) ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>: 3091, 2951, 2780, 1707, 1675, 1622, 1501, 1461, 1251,  
10 1190.

#### 実施例 388

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1-メチル-2,2-ジオキシ  
ド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペ  
ンタノン 塩酸塩



15

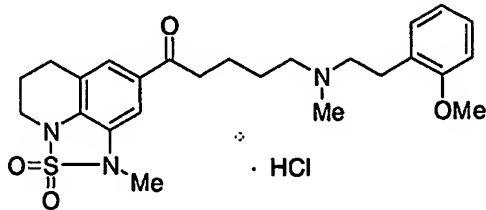
参考例 222 で得た 5-クロロ-1-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-  
1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノンおよび N-  
[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作  
を行うことにより、表題化合物を 非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.78 (4H, m), 2.19 (2H,  
20 quintet, J = 6.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.63 (2H,  
m), 2.79-2.96 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.76 (2H, t, J = 5.4 Hz), 7.11-7.34  
(5H, m), 7.44 (1H, s).

#### 実施例 389

25 5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1-メチル-2,2-ジオキ

シド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-  
ペンタノン 塩酸塩

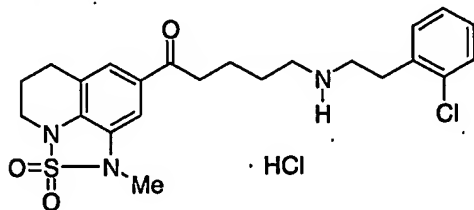


参考例 2 2 2 で得た 5-クロロ-1-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-  
5 1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノンおよび N-  
[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操  
作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57-1.79 (4H, m), 2.19 (2H,  
quintet, J = 6.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (2H,  
10 m), 2.72-2.85 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.76 (2H,  
t, J = 5.4 Hz), 3.81 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 7.12-7.28 (3H, m), 7.44  
(1H, s).

#### 実施例 3 9 0

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-(1-メチル-2,2-ジオキシド-5,6-ジ  
15 ヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノン  
塩酸塩



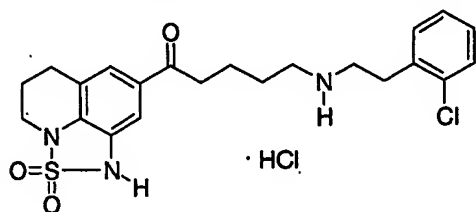
参考例 2 2 3 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1-メチル-2,2-ジオキシド-  
5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-5-オキ  
20 ソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、参考例 1 と同様の操作を行うこと  
により、表題化合物を融点 154-155℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.78 (4H, m), 2.19 (2H,

quintet,  $J = 6.0$  Hz), 2.48 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.63 (2H, m), 2.79-2.96 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.61 (1H, br), 7.15-7.34 (5H, m), 7.44 (1H, s).

### 実施例 391

- 5 5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

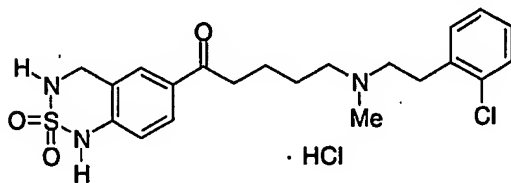


- 参考例 224 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-5,6-ジヒドロ-1H,4H-[1,2,5]チアジアゾロ[4,3,2-ij]キノリン-8-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用い、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 125°C (分解) の淡黄色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.51-1.79 (4H, m), 2.19 (2H, quintet,  $J = 6.0$  Hz), 2.48 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.63 (2H, m), 2.78-2.99 (6H, m), 3.75 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.61 (1H, br), 7.15-7.34 (5H, m), 7.45 (1H, s), 11.58 (1H, s).

### 実施例 392

- 5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

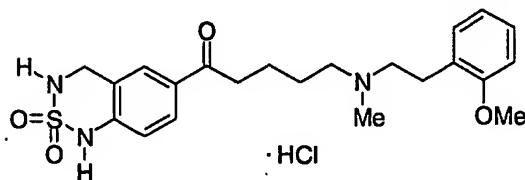


- 20 参考例 226 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.89 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.67-2.79 (4H, m), 2.86 (2H, m), 2.98 (2H, m), 4.54 (2H, s), 5.69 (1H, br), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13-7.32 (4H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 10.81 (1H, s).

### 5 実施例 393

1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-5-  
[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩

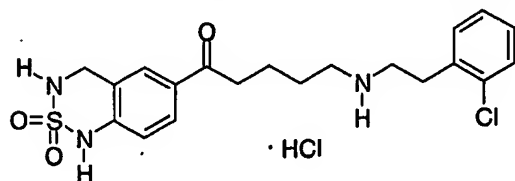


参考例 226 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベン  
10 ゴチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチ  
ル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化  
合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.89 (4H, m), 2.60 (3H, s),  
2.67-2.79 (4H, m), 2.86 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.45 (2H,  
15 s), 5.69 (1H, br), 6.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 7.09-  
7.18 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 10.81 (1H, s).

### 実施例 394

5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-  
1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩



20

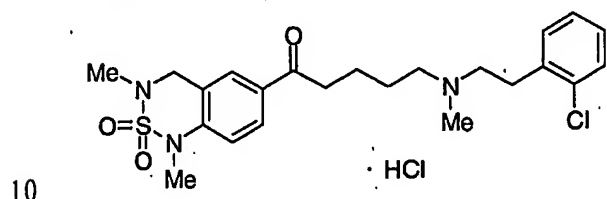
参考例 226 で得た 5-クロロ-1-(2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベン  
ゴチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミ  
ンを用い、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題

化合物を融点 197-199℃の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.89 (4H, m), 2.67-2.79 (4H, m), 2.86 (2H, m), 2.98 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.63 (1H, br), 5.68 (1H, br), 6.61 (1H, d; J = 8.0 Hz), 7.11-7.32 (4H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 10.82 (1H, s).

### 実施例 395

5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

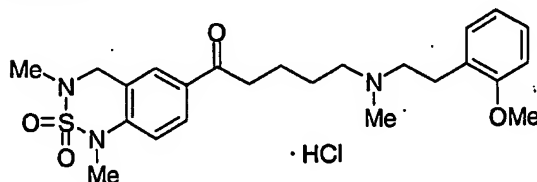


- 参考例 228 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.79 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.87-2.97 (4H, m), 3.39 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.34 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz).

### 実施例 396

- 20 1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]-1-ペンタノン 塩酸塩



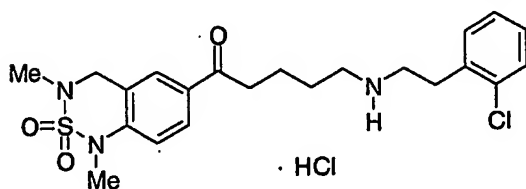


参考例 228 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.80 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.58 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.39 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 7.12-7.21 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz).

# 10 実施例 397

5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノン 塩酸塩

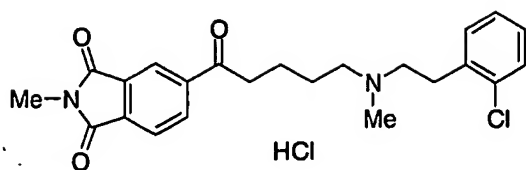


- 参考例 228 で得た 5-クロロ-1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-1H-2,1,3-ベンゾチアジアジン-6-イル)-1-ペンタノンおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用い、参考例 19 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 164-165℃の無色結晶として得た。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51-1.76 (4H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.87-2.97 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.92 (1H, br), 4.69 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.34 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz).

# 実施例 398

5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 塩酸塩

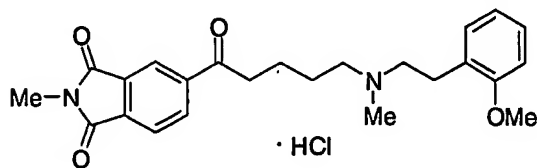


参考例 2 3 1 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55-1.89 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.22 (3H, s), 7.10-7.33 (4H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, s).

#### 10 実施例 3 9 9

5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 塩酸塩



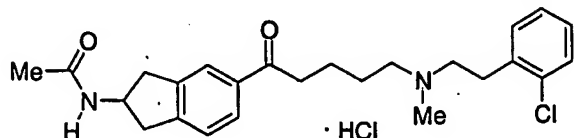
参考例 2 3 1 で得た 5-(5-クロロペンタノイル)-2-メチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.87 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.21 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.85 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, s).

#### 実施例 4 0 0

N-(5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジ

## ヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアミド 塩酸塩

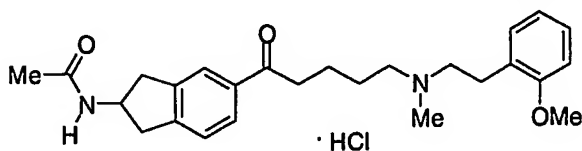


参考例 2 3 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミドおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.78 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, m), 2.78-2.98 (6H, m), 3.31 (2H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 4.74 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.34 (5H, m), 7.78 (2H, m).

## 実施例 4 0 1

N-[5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミド 塩酸塩



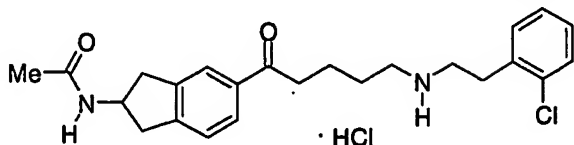
参考例 2 3 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミドおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用い、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.78 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, m), 2.78-2.98 (6H, m), 3.31 (2H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.81-6.90 (2H, m), 7.11-7.30 (3H, m), 7.78 (2H, m).

## 実施例 4 0 2

N-[5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-

## 1H-インデン-2-イル]アセトアミド 塩酸塩



参考例 2 3 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミドおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用い、参考例

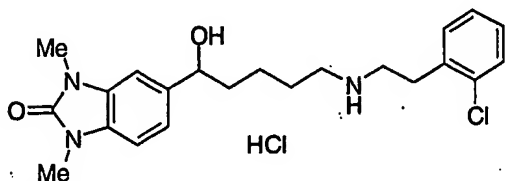
- 5 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点 150-151℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.78 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60 (2H, m), 2.78-2.98 (6H, m), 3.31 (2H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 4.53 (1H, br), 4.74 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.34 (5H, m), 7.78 (2H, m).

10

## 実施例 4 0 3

5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}-1-ヒドロキシペンチル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン 塩酸塩



- 15 参考例 2 3 5 で得た 2-(2-クロロフェニル)エチル[5-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-ヒドロキシペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(1.25g)を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 253-255℃の無色結晶(340mg)として得た。

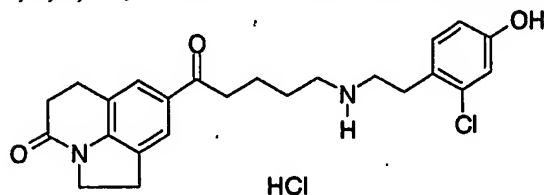
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.32-1.41 (1H, m), 1.46-1.57 (1H, m), 1.68-1.75 (3H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 3.01 (2H, t, J = 7.8Hz), 3.12-3.23 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.21-4.24 (1H, m), 4.91 (3H, s), 7.08-7.12 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m).

20

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3428, 2944, 1712, 1510, 1462, 747, 584.

## 実施例 4 0 4

8-(5-{[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-  
1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-4-オン 塩酸塩



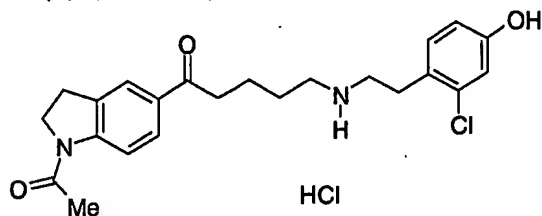
参考例 2 3 6 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(4-  
5 オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-8-イル)ペンチル]  
カルバミン酸 tert-ブチル(240mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うこと  
により、表題化合物を融点 184-185℃の無色結晶(203mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62-1.73 (4H, m), 2.58(2H, t, J = 7.8Hz),  
2.95-3.01 (10H, m), 3.16 (2H, t, J = 8.3Hz), 3.97 (2H, t, J = 8.3Hz),  
10 6.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J =  
8.3Hz), 7.71 (1H, s), 7.73 (1H, s), 9.05 (2H, s), 9.89 (1H, br).

IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 2949, 2767, 1642, 1592, 1500, 1455, 1400, 1158, 1042,  
852.

#### 実施例 4 0 5

15 1-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-{[2-(2-クロロ-4-ヒド  
ロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタン-1-オン 塩酸塩



参考例 2 3 7 で得た 5-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-5-オ  
キソペンチル[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブ  
20 チル(320mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を  
融点 197-199℃の無色結晶(260mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.79 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.93-3.01  
(8H, m), 3.16 (2H, t, J = 8.3Hz), 4.13 (2H, t, J = 8.3Hz), 6.73 (1H, dd,

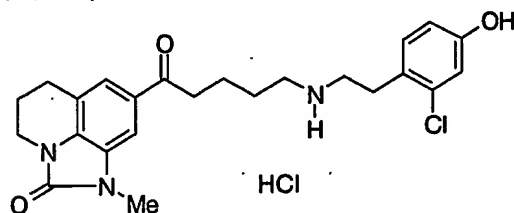
$J = 8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.18 (2H, s), 9.51 (1H, br).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 2949, 2780, 1686, 1632, 1587, 1503, 1443, 1405, 1248,

5 826.

#### 実施例 406

8-(5-{[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



- 10 参考例 238 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-(1-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-8-イル)-5-オキソペンチル]カルバミン酸 tert-ブチル(114mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を融点 175-177℃ の無色結晶(82mg)として得た。

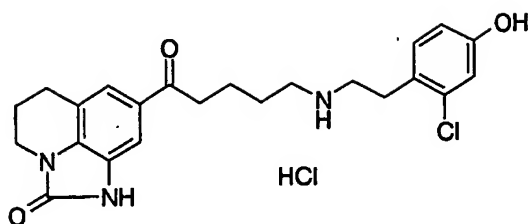
- 15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (4H, br.s), 2.00-2.04 (2H, m), 2.98-3.07 (8H, m), 3.34 (2H, br.s), 3.36 (3H, s), 3.71-3.76 (2H, m), 6.73 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, s), 9.00 (2H, br.), 9.93 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2955, 2790, 1698, 1641, 1610, 1501, 1436, 1277, 1251.

- 20 実施例 407

8-(5-{[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

488

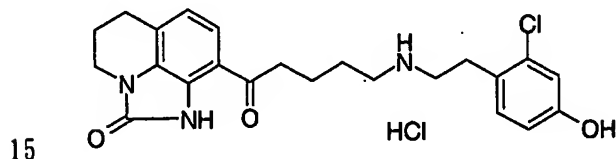


参考例 239 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-  
オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-8-イル)ペンチ  
ル]カルバミン酸 tert-ブチル(55mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うこ  
5 とにより、表題化合物を融点 185-186℃の無色結晶(38mg)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (4H, br.s), 2.00-2.03 (2H, m), 2.82 (2H,  
t, J = 6.0Hz), 2.97-3.02 (8H, m), 3.42 (1H, br.), 3.71 (2H, t, J =  
6.0Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.2Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.16 (1H,  
d, J = 8.3Hz), 7.38 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.91 (2H, br.s), 9.91 (1H, s).  
10 IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup>: 3252, 2959, 2815, 1717, 1664, 1613, 1502, 1439, 1150,  
668.

#### 実施例 408

9-(5-[[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-  
ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-2(1H)-オン 塩酸塩



参考例 240 で得た 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル[5-オキソ-5-(2-  
オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-i]キノリン-9-イル)ペンチ  
ル]カルバミン酸 tert-ブチル(64mg) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うこ  
とにより、表題化合物を融点 173-175℃の無色結晶(44mg)として得た。

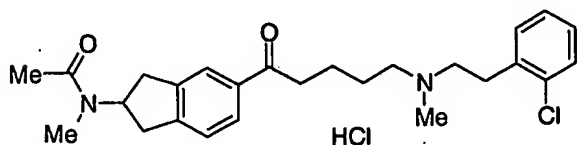
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (4H, br.s), 1.99-2.02 (2H, m), 2.82 (2H,  
t, J = 6.0Hz), 2.97-3.03 (8H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.24 (1H,  
br.), 6.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.91 (1H,  
d, J = 8.3Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.90

(2H, br.s), 10.82 (1H, s).

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3152, 2958, 1689, 1610, 1502, 1488, 1442, 1229, 1041, 692.

#### 実施例 409

- 5 N-(5-{5-[[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアミド 塩酸塩

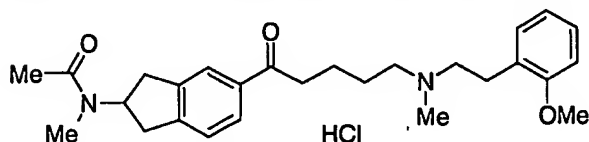


- 参考例 241 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミドおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.53-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.61 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.85-2.98 (6H, m), 3.18 (2H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 5.32 (1H, m), 7.08-7.38 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 実施例 410

N-(5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトアミド 塩酸塩



- 20 参考例 241 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]アセトアミドおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

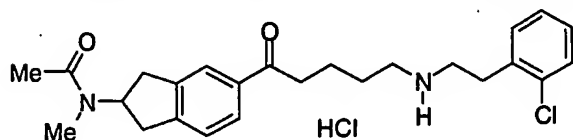
- <sup>1</sup>H NMR (フリー塩基; 200MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.55-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, t, J = 7.2Hz), 2.58 (2H, m), 2.72-2.82 (4H, m),



2.80 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.25 (2H, dd,  $J = 17.0, 8.8\text{Hz}$ ),  
 3.80 (3H, s), 5.25 (1H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.28  
 (1H, m), 7.79 (2H, m).

#### 実施例 4 1 1

- 5 N-[5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-  
 1H-インデン-2-イル]アセトアミド 塩酸塩

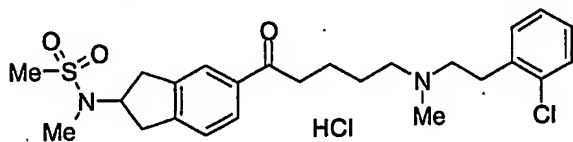


- 参考例 2 4 1 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-  
 2-イル]アセトアミドおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考  
 10 例 1.9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を融点  
 137-138℃の無色結晶として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53-1.79 (4H, m), 2.15 (3H, s),  
 2.48 (2H, t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 2.61 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.85-2.98 (6H, m),  
 3.18 (2H, dd,  $J = 16.4, 6.8\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, br), 5.32 (1H, m), 7.09-7.37  
 15 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 実施例 4 1 2

N-(5-{5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジ  
 ヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩



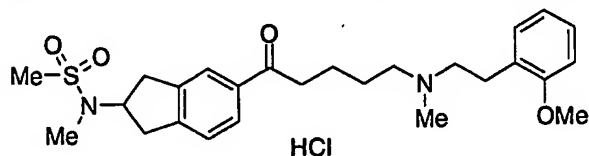
- 20 参考例 2 4 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-  
 2-イル]メタンスルホンアミドおよび N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-メチル  
 アミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非  
 晶状粉末として得た。

- $^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.77 (4H, m), 2.34 (3H, s),  
 25 2.48 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 2.61 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.89 (3H, s),

2.91-3.10 (6H, m), 3.35 (2H, dd,  $J = 16.8, 8.4$  Hz), 4.90 (1H, quint,  $J = 7.0$  Hz), 7.09-7.32 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 実施例 4 1 3

N-(5-{5-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

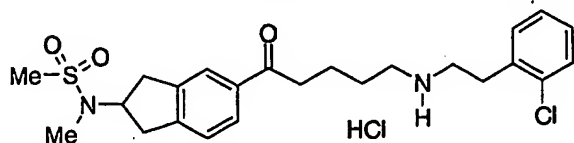


参考例 2 4 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミドおよび N-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-N-メチルアミンを用いて、実施例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54-1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.58 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.80 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.28 (2H, dd,  $J = 16.4, 8.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.91 (1H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 7.12-7.31 (3H, m), 7.78 (2H, m).

#### 実施例 4 1 4

N-[5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミド 塩酸塩



参考例 2 4 2 で得た N-[5-(5-クロロペンタノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]メタンスルホンアミドおよび 2-(2-クロロフェニル)エチルアミンを用いて、参考例 1 9 および実施例 1 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (フリー塩基; 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.77 (4H, m), 2.47 (2H, t,  $J =$

7.4 Hz), 2.61 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.91-3.10 (6H, m), 3.35 (2H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 4.08 (1H, br), 4.90 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 7.09-7.32 (5H, m), 7.78 (2H, m).

#### 製剤例 1

- |   |                  |       |
|---|------------------|-------|
| 5 | (1) 実施例 20 の化合物  | 1 g   |
|   | (2) 乳糖           | 197 g |
|   | (3) トウモロコシ澱粉     | 50 g  |
|   | (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g   |

上記 (1), (2) 及びトウモロコシ澱粉 (20 g) を混和し、トウモロコシ  
10 澱粉 (15 g) と 25 mL の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これにトウモロコシ澱粉 (15 g) と上記 (4) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり実施例 20 の化合物を 0.5 mg 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

#### 製剤例 2

- |    |                  |       |
|----|------------------|-------|
| 15 | (1) 実施例 20 の化合物  | 2 g   |
|    | (2) 乳糖           | 197 g |
|    | (3) トウモロコシ澱粉     | 50 g  |
|    | (4) ステアリン酸マグネシウム | 2 g   |

製剤例 1 と同様の方法により、錠剤 1 錠当たり実施例 20 の化合物を 1.0 mg  
20 g 含有する直径 3 mm の錠剤 2000 個を製造した。

#### 製剤例 3

- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
|    | (1) 実施例 20 の化合物  | 5.0 mg  |
|    | (2) 乳糖           | 60.0 mg |
|    | (3) トウモロコシ澱粉     | 35.0 mg |
| 25 | (4) ゼラチン         | 3.0 mg  |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0 mg  |

上記 (1), (2) 及び (3) の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 mL (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した

後、40℃で乾燥した後、再び篩過した。得られた顆粒を上記(5)と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

## 5 実験例 1

### a) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定

実施例化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の測定を、ヒト赤血球由来アセチルコリンエステラーゼを用いて、アセチルチオコリン法(Ellman法)にて行った。

- 10 ヒト赤血球由来のアセチルコリンエステラーゼ(Sigma社)を蒸留水にて0.2 IU/mLの濃度に溶解し酵素標品とした。96wellマイクロプレートに薬液20μL、80mM Tris-HCl(pH 7.4)30μL、酵素標品50μL及び5mM 5,5-dithio-bis(2-nitro benzoic acid)(Sigma社)50μLを分注し、10秒間振とうした。50μLの4mM acetylthiocholine iodide  
15 (Sigma社)を添加し、再度振とうした直後から10分間30秒間隔で414nmにおける吸光増加を測定した。次式により酵素活性を測定した。

$$R = 5.74 \times 10^{-7} \times \Delta_A$$

(式中、Rは酵素活性(mol)、 $\Delta_A$ は414nmの吸光増加を示す)

- 20 各化合物について少なくとも3回実験を繰り返し、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。また、上記方法と同様にして、既知アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるジスチグミンのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を測定した。

### b) $\alpha_{1A}$ 受容体結合阻害活性の測定

- 以下に記載の遺伝子操作法は、成書(Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年)に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法などに従った。

#### (i) ヒトアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体の発現プラスミド作製

ヒト肝臓 cDNAからPCR法でアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体遺伝子のクローニン

グを行った。200 ng のヒト肝臓 cDNA ライブラリー (宝酒造) を鋳型とし、Hirasawa A. らが報告 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 195, 902-909 (1993)) しているアドレナリン  $\alpha_{1A}$  受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5' -CCGAATTCGGCTGGGACCATGGTGTTC -3' [配列番号 1] と  
5 5' -CTGTCGACCTTTCCTGCTAGACTTCCTC -3' [配列番号 2] を各 50 pmol ずつ添加し、TaKaRa Pyrobest DNA Polymerase (宝酒造) を使用して、PCR 反応を Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) にて行った (反応条件: 94℃ で 15 秒間、68℃ で 3 分 30 秒間を 45 サイクル)。

上記で得られた PCR 断片を制限酵素 Eco RI (宝酒造) と Sal I (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して DNA 断片を回収した。その DNA 断片と Eco RI と Sal I で消化した動物細胞用発現プラスミド pMSR  $\alpha_{neo}$  (管理番号 A99-0013) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセルを形質転換することでプラスミド pMSR  $\alpha_{neo}$ -Adre  $\alpha_{1A}$  を得た。

15 (ii) ヒトアドレナリン  $\alpha_{1A}$  受容体発現用プラスミドの CHO-K1 細胞への導入と膜面分の調製

10% ウシ胎児血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むハム F12 培地 (Invitrogen) を用いて 150 cm<sup>2</sup> 培養フラスコ (Corning Coaster) で継代培養しておいた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (Invitrogen) で剥がした後、細胞を  
20 D-PBS (-) (Invitrogen) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5 分) し、D-PBS (-) で懸濁した。次に、ジーンパルサー (BioRad) を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。即ち、0.4cm ギャップのキュベット (BioRad) に D-PBS (-) 700  $\mu$ l でけん濁した  $1 \times 10^7$  個の細胞と 10  $\mu$ g の pMSR  $\alpha_{neo}$ -Adre  $\alpha_{1A}$  を加え、電圧 0.25kV、キャパシタンス 960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションを実施した。そ  
25 の後、細胞を 10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地に移し、24 時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に 10% ウシ胎児血清および 500  $\mu$ g/ml ジェネティシン (Invitrogen) を含むハム F12 培地を用い、96 ウェルプレート (Corning) に 1000 個/ウェルで播種し、10 日間培養することによりジェネティシン耐性株を得

た。

このようにして得られたジェネティシン耐性株を複数株選択し、各株をセルカルチャーフラスコ 150 cm<sup>2</sup> にセミコンフルエントになるまで培養し、細胞膜画分を次の要領で調製した。

- 5     セミコンフルエントになった細胞を 0.02%EDTA 含有 D-PBS (-) で剥がし、遠心分離で細胞を回収し、膜調製用バッファー (50 mM トリシュー塩酸 (pH7.5), 1mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25mM PMSF, 1 μg/ml ペプスタチン, 20 μg/ml ロイペプチン, 0.5% BSA) に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー (モデル PT-3000, KINEMATICA AG) にて 20000 rpm で 20 秒間を 3 回処理することで細胞を破
- 10  砕した。細胞破碎後、2000 rpm で 10 分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。その上清を超遠心機 (モデル L8-70M, ローター 70Ti, ベックマン) 30000 rpm で 1 時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。得られた各クローンの膜画分を次に示す結合実験に供した。

- 96 ウェルマイクロプレートに膜調製用バッファーで希釈した膜画分 (100 μg/ml) およびリガンドである [<sup>3</sup>H]-Prazosin (2.5 nM, NEN Life Science Products) を添加し、室温で 1 時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらに Prazosin (Sigma) を 10 μM になるように添加した。次に、セルハーベスター (パッカード) を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルター GF/C (パッカード) に移し、氷冷した 50 mM Tris バッファー (pH 7.5) で 3 回洗
- 20  浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ 0 (パッカード) をフィルターに加え、トップカウント (パッカード) で放射活性を計測した。膜画分を用いた結合測定で最も優れた S/B 値 (全結合放射活性 / 非特異的な結合放射活性) を示した株を用いて、次に示す化合物評価用の膜画分を上記と同様の方法にて調製し、以下の化合物評価に用いた。

25   (iii) 実施例化合物の評価

96 ウェルマイクロプレートに膜調製用バッファーで希釈した膜画分 (100 μg/ml)、化合物および [<sup>3</sup>H]-Prazosin (2.5 nM, NEN Life Science Products) を添加し、室温で 1 時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらに cold のリ

ガンドである Prazosin (Sigma) を  $10 \mu\text{M}$  になるように添加した。次に、セルハ  
ベスター (パッカー) を使用して反応液を濾過することで膜面分をユニフィ  
ルター GF/C (パッカー) に移し、冷却した  $50 \text{ mM}$  Tris バッファー (pH 7.5) で  
3 回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ 0 (パッカー) をフィル  
ターに加え、トップカウント (パッカー) で放射活性を計測した。

$[^3\text{H}]$ -Prazosin の膜面分への結合量を 50% にまで減少させるのに必要な化合物の濃  
度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を PRISM 2.01 (グラフパッド ソフトウェア) にて算出した。既知  $\alpha_1$  受  
容体拮抗剤であるウラピジル (塩酸塩) の  $\text{IC}_{50}$  も同様に求めた。

上記の方法 a), b) で測定した結果を下表に示す。

10 [表 1]

化合物	AChE : $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$\alpha_{1A}$ : $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
実施例 20	0.179	0.165
実施例 84	0.169	0.236
ジスチグミン	0.723	—
15 ウラピジル	—	0.357

上記の結果より、本発明化合物 (I) は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻  
害作用を有し、かつ優れた  $\alpha_{1A}$  受容体結合阻害活性を併有することがわかる。

#### 実験例 2

a) フェニレフリン負荷モルモットにおける最大尿流率、膀胱内圧および排尿効  
率に対する作用 (Pressure Flow Study)

体重 300–350g の Hartley 系雄モルモット (Slc) をウレタン麻酔 ( $1.2 \text{ g/kg}$ , i.p.)  
し、正中を切開して膀胱を露出させた。膀胱内に 2 本のポリエチレンチューブを  
刺入し、片方を生理食塩水の注入に、もう一方を膀胱内圧測定に用いた。左側大  
腿静脈にカニューレを装着しフェニレフリンを  $3 \mu\text{g/animal/min}$  で実験の終了  
時まで持続的に静脈内投与した。生理食塩水を  $0.3 \text{ mL/min}$  の速度で膀胱内に注  
入し、排尿が確認された時点で注入を停止した。排尿された尿重量を電子天秤  
(HX-400, A&D) でリアルタイムに測定した。膀胱内圧および尿重量のアナログ  
データを AD 変換器 (MP-100, BIOPAC Systems) に入力し、デジタル信号を専用の

解析ソフトウェア (AcqKnowledge 3.5.3, BIOPAC Systems) にて解析した。データのサンプリング速度は 10Hz とし、排尿量および尿流率のデータはノイズを除去するために 0.5 Hz で lowcut filter をかけた。尿重量の値を微分して尿流率 (Q) を算出し、排尿時における最大尿流率 (Qmax) と最大尿流時の膀胱内圧 (Pves (Qmax)) を求めた。排尿重量 1g を 1mL と換算し排尿量を算出し、膀胱容量で割ることで排尿効率 (Voiding Efficiency) を求めた。実施例化合物は、DMSO に溶解し、0.5 mL/kg で静脈内投与した。披験化合物投与 10 分後に再び排尿反射を記録し、尿流率変化 ( $\Delta Q_{\max}$ )、膀胱内圧変化 ( $\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\max})$ ) 排尿効率を評価した。尿流率変化 ( $\Delta Q_{\max}$ ) および膀胱内圧変化 ( $\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\max})$ ) は、披験化合物投与後のそれぞれの値から、投与前のそれぞれの値を引いて求めた変化量 ( $\Delta$  値) で、排尿効率は、披験化合物投与前に対する投与後の相対値 (% of pre-value) で評価した。既知の  $\alpha_1$  受容体拮抗剤であるタムスロシンについても同様に測定した。Vehicle (DMSO) 投与群の各値と比較して Dunnett 検定により有意差を検定した。

15 b) 血圧に対する作用

体重 300–350g の Hartley 系雄モルモット (Slc) をウレタン (1.2 g/kg) で麻酔後保定し、頸部を切開して左側の総頸動脈を露出させた。ヘパリン (10 U.I./mL) を含む生理食塩水で満たしたポリエチレンチューブを動脈に挿入し、圧トランスデューサーで血圧を測定した。左側後肢末端の静脈に、披験化合物投与用にカニューレを挿入し、そこから蒸留水に溶解した披験化合物を 0.5 mL/kg で投与した。血圧は、アナログデータ取込装置 (MP-100, BIOPAC Systems) を用いて 20Hz で記録し、解析ソフト (AcqKnowledge 3.5.3, BIOPAC Systems) で解析した。実施例化合物およびタムスロシンは、上記試験 a (Pressure Flow Study) で作用が認められた用量について検討し、披験化合物投与直前の平均血圧と投与 25 15 分後の平均血圧を測定した。Paired t-test により統計処理した。

本発明化合物とタムスロシンの Pressure Flow Study による結果と、血圧に対する効果を下表 にまとめた。

〔表 2〕



本発明化合物とタムスロシンの最大尿流率変化( $\Delta Q_{\max}$ )、膀胱内圧変化( $\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\max})$ )および排尿効率に対する効果

	用量	$\Delta Q_{\max}$	$\Delta P_{\text{ves}}(Q_{\max})$	排尿効率	n	
5	化合物 (mg/kg, i. v.)	(mL/s)	(cmH <sub>2</sub> O)	(%)		
	Vehicle	—	-0.029±0.017	2.27±1.88	82.3±4.0	9
	タムロシン	0.01	0.036±0.014 *	-3.56±1.09 *	118.5±13.4 **	8
	実施例 20	0.1	0.060±0.016 **	-1.73±1.54	150.1±20.1 **	8

\*:  $P \leq 0.05$ , \*\*:  $P \leq 0.01$

# 10 [表 3]

本発明化合物とタムスロシンの血圧に対する効果

		用量	血圧 (mmHg)		n
		化合物 (mg/kg, i. v.)	投与前	投与後	
15	タムロシン	0.01	54.5±2.5	32.9±3.0 **	6
	実施例 20	0.1	53.5±3.6	54.6±2.8	6

\*\*:  $P \leq 0.01$

上記の結果より、 $\alpha_1$  受容体拮抗剤タムスロシン(0.01mg/kg, i. v.) は、膀胱内圧を有意に低下させ、最大尿流率および排尿効率を有意に上昇させるが、同用量では血圧を有意に約 40%低下させることがわかる。一方、本発明化合物 (0.1 mg/kg, i. v.) は、膀胱内圧を有意に低下させることなく、尿流率および排尿効率を有意に上昇させると共に、同用量では血圧に影響を与えないことがわかる。

上記実験例 1 および 2 の結果より、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と  $\alpha_1$  拮抗作用を併有する本発明化合物は、優れた排尿障害、特に排尿困難の予防・治療作用等を有することがわかる。

また、上記実験例 1 a で示されるフェニレフリン負荷モルモットを用いたプレッシャー フロー スタディによるイン ビボ評価法により、本発明化合物やタムスロシンの最大尿流率、膀胱内圧および排尿効率に対する作用が、同時に適切

に評価できた。このことから本法は、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬の評価法として有用であることがわかる。

#### 産業上の利用可能性

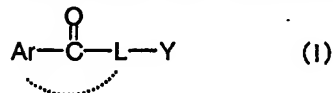
- 5 本発明で用いられるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha_1$ 拮抗作用を併有する化合物は、優れた膀胱の排尿機能改善作用(尿流率および排尿効率の改善作用)を示すと共に、排尿圧および血圧には影響を与えないことから、排尿障害の予防治療剤として有用である。

- 10 また、プレッシャー フロー スタディを $\alpha$ アゴニスト(フェニレフリン)を負荷した動物モデルに適用する本発明のスクリーニング方法は、前立腺肥大症に伴う排尿障害予防治療作用を有する化合物又はその塩の優れたスクリーニング方法として有用である。

## 請 求 の 範 囲

1. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物を含有してなる排尿障害予防治療剤。

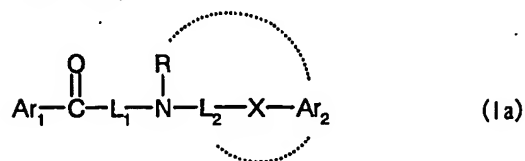
- 5 2. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する、式



- 〔式中、Arは縮合していてもよい5または6員芳香環基を示し、該芳香環基は置換基を有していてもよく、Lは置換基を有していてもよい主鎖の原子数1ないし10のスペーサーを示すか、またはArとの間で環を形成していてもよく、Yは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる請求項1記載の剤。
3. Lが置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキレン基である請求項2記載の剤。
4. 前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である請求項1記載の剤。
- 15 5. 化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用のそれぞれの $\text{IC}_{50}$ 値が約1:100~約100:1の比率である請求項1記載の剤。
6. 化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用のそれぞれの $\text{IC}_{50}$ 値が約1:1~約30:1の比率である請求項1記載の剤。
7. 尿流率の改善作用を示す用量で血圧低下を示さない請求項1記載の剤。
- 20 8. 投与後の尿流率が投与前に対して約20%以上改善される用量で、投与後の血圧低下が投与前に対して約10%以内である請求項7記載の剤。
9. 排尿効率の改善作用を示す用量で血圧低下を示さない請求項1記載の剤。
10. 投与後の排尿効率が投与前に対して約10%以上改善される用量で、投与後の血圧低下が投与前に対して約10%以内である請求項9記載の剤。
- 25 11. 起立性低血圧を伴わない請求項1記載の剤。
12. 哺乳動物に対してアセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物の有効量を投与することを特徴とする排尿障害の予防・治療方法。

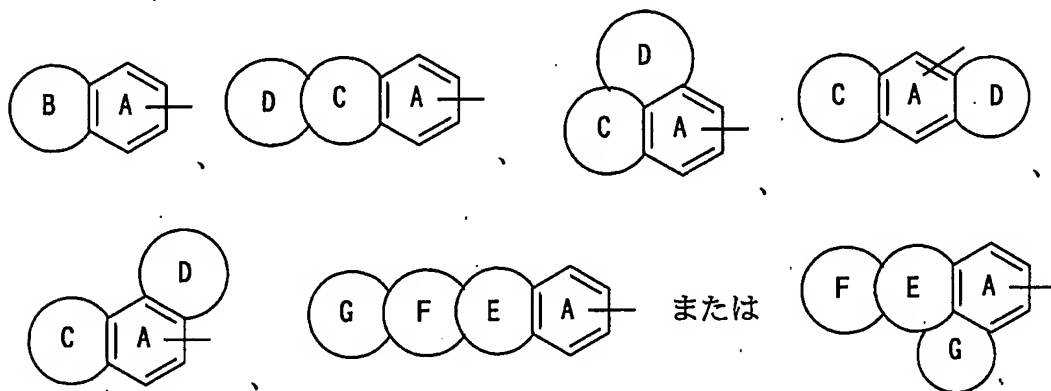
13. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha 1$ 拮抗作用を併有する化合物の  
排尿障害予防治療剤製造における使用。

1.4. 式



- 5 [式中、 $\text{Ar}_1$ は置換基を有していてもよい二環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、 $\text{L}_1$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{4-6}$ アルキレン基を示し、 $\text{L}_2$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-4}$ アルキレン基を示し、 $\text{R}$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $\text{X}$ は結合手、酸素原子又は $\text{NR}^{1a}$  ( $\text{R}^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)を示し、 $\text{Ar}_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、または $\text{Ar}_2$ と $\text{R}$ 、もしくは $\text{Ar}_2$ と $\text{L}_2$ とが互いに結合し環を形成していてもよい。]で表される化合物又はその塩。
- 10

15.  $\text{Ar}_1$ が、式



- 15 [式中、 $\text{A}$ 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $\text{B}$ 環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環を示し、 $\text{C}$ 環及び $\text{D}$ 環の一方は置換基を有していてもよい複素環を、他方は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示し、 $\text{E}$ 環、 $\text{F}$ 環及び $\text{G}$ 環の少なくとも一つの環は置換基を有していてもよい複素環を、その他の環は置換基を有していてもよい5ないし9員環を示す。]で表される基
- 20 である請求項14記載の化合物。



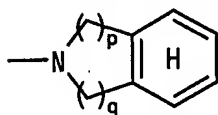
ルスルホニルアミノから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、 $R^1$ 及び $R^1$ がそれぞれ(1)水素原子、(2)それぞれヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-18}$ アラルキル基または(3)式 $-(C=O)-R^{2'}$ 、 $-(C=O)-NR^{2'}R^{3'}$ もしくは $-SO_2R^{2'}$ 〔式中、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-10}$ アリールを示す。〕で表される基である請求項16記載の化合物。

18.  $R$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基である請求項14記載の化合物。

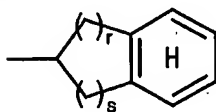
19.  $L_1$ が $C_{4-5}$ アルキレン基で、 $L_2$ がフェニル、ヒドロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基である請求項14記載の化合物。

20.  $Ar_2$ がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$ アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基(ベンゼン環が縮合していてもよい)である請求項14記載の化合物。

21.  $Ar_2$ と $R$ とが互いに結合して形成する環が、式



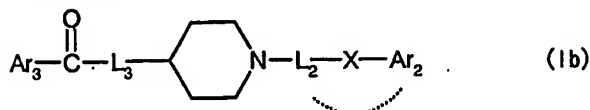
〔式中、 $p$ 及び $q$ はそれぞれ1ないし3の整数を示し、 $H$ 環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される環で、 $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して形成する環が、式



〔式中、 $r$ は0ないし2の整数を、 $s$ は1ないし3の整数を、かつ $r+s$ が2な

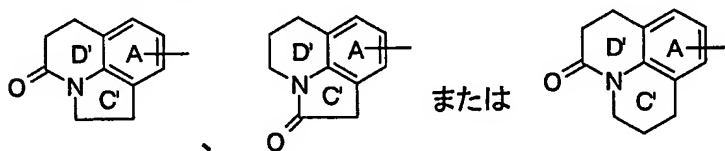
いし5の整数を示し、H環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される環である請求項14記載の化合物。

5 22. 式



〔式中、Ar<sub>3</sub>はそれぞれ置換基を有していてもよいベンズイミダゾール環基、キナゾリン環基、1,4-ベンズオキサジン環基または三環ないし四環式縮合ベンゼン環基を示し、L<sub>3</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>2-4</sub>アルキレン基を示し、L<sub>2</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>2-4</sub>アルキレン基を示し、Xは結合手、酸素原子又はNR<sup>1a</sup> (R<sup>1a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)を示し、Ar<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、またはAr<sub>2</sub>とL<sub>2</sub>とが互いに結合して環を形成していてもよい。〕で表される化合物又はその塩。

15 23. Ar<sub>3</sub>が、式



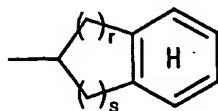
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、C'環及びD'環はそれぞれオキソ基以外に置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。〕で表される基である請求項22記載の化合物。

20 24. L<sub>3</sub>がエチレン基で、L<sub>2</sub>がフェニル、ヒドロキシまたはオキソを有していてもよいC<sub>2-3</sub>アルキレン基で、Xが結合手または酸素原子である請求項22記載の化合物。

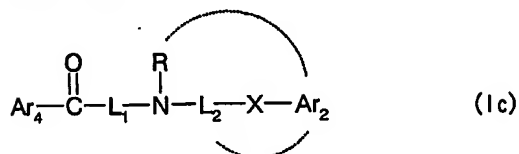
25 25. Ar<sub>2</sub>がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシおよびアミ

ノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、C<sub>6-10</sub>ア

リール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子 1 ないし 4 個を含む 5 または 6 員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）で、 $Ar_2$  と  $L_2$  とが互いに結合して形成する環が、式



- 5 [式中、 $r$  は 0 ないし 2 の整数を、 $s$  は 1 ないし 3 の整数を、かつ  $r + s$  が 2 ないし 5 の整数を示し、H 環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルおよびハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される環である請求項 2 記載の化合物。
- 10 26. 式



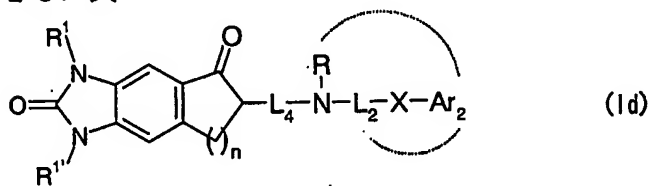
- [式中、 $Ar_4$  はアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノおよび  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有し、さらに 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよいベンゼン環基を示し、 $L_1$  は置換基を有していてもよい  $C_{4-6}$  アルキレン基を示し、 $L_2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-4}$  アルキレン基を示し、 $R$  は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $X$  は結合手、酸素原子又は  $NR^{1a}$  ( $R^{1a}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) を示し、 $Ar_2$  は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、または  $Ar_2$  と  $R$ 、もしくは  $Ar_2$  と  $L_2$  とが互いに結合して環を形成していてもよい。] で表される化合物又はその塩。
- 15
- 20

27.  $Ar_4$  がアミノスルホニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノおよび  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有し、さらに 1 または 2 個の  $C_{1-4}$  アルコキシを有していてもよいベンゼン環基で、 $L_1$  が  $C_{4-6}$  アルキレン基で、 $L_2$  がヒド
- 25



- ロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基で、Rが水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基で、Xが結合手で、 $Ar_2$ がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$ アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していてもよい）である請求項26記載の化合物。

## 28. 式



- 〔式中、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $n$ は1または2の整数を示し、 $L_4$ は置換基を有していてもよい $C_{3-5}$ アルキレン基を示し、 $L_2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-4}$ アルキレン基を示し、Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、Xは結合手、酸素原子又は $NR^{1a}$  ( $R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)を示し、 $Ar_2$ は置換基を有していてもよい芳香環基を示すか、または $Ar_2$ とR、もしくは $Ar_2$ と $L_2$ とが互いに結合して環を形成していてもよい。〕で表される化合物又はその塩。

29.  $R^1$ 及び $R^{1'}$ がそれぞれ水素原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基で、 $L_4$ は $C_{3-4}$ アルキレン基で、 $L_2$ がヒドロキシまたはオキソを有していてもよい $C_{2-3}$ アルキレン基で、Rが水素原子または $C_{1-4}$ アルキル基で、Xが結合手で、 $Ar_2$ がそれぞれハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシおよびアミノスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい、 $C_{6-10}$ アリール基または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし4個を含む5または6員芳香族複素環基（ベンゼン環が縮合していて

もよい) である請求項 28 記載の化合物。

30. 8-([2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ)ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

5 5-[5-[2-(2-クロロフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、  
1,3-ジメチル-5-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

10 8-[5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

8-[5-[2-(2-メトキシフェニル)エチル](メチル)アミノ]ペンタノイル]-1-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、

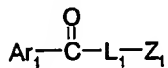
1,3-ジメチル-5-[5-({2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチ}アミノ)ペンタノイル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩、

15 8-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリン-2(1H)-オンまたはその塩、あるいは

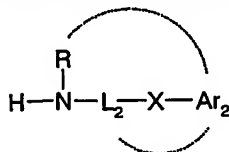
5-(5-{[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ}ペンタノイル)-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンまたはその塩。

20 31. 請求項 14、22、26 もしくは 28 記載の化合物又はその塩のプロドラッグ。

32. 式



〔式中、 $\text{Z}_1$ は脱離基を、その他の各記号は請求項 14 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、式

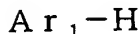


25

〔式中、各記号は請求項 14 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその

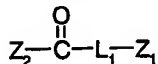
塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 4 記載の化合物の製造法。

3 3. 式

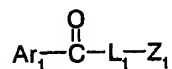


〔式中、 $Ar_1$ は請求項 1 4 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩

5 と、式



〔式中、 $Z_1$ および $Z_2$ はそれぞれ脱離基を、 $L_1$ は請求項 1 4 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、式



10 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法。

3 4. 触媒として塩化亜鉛を、溶媒としてニトロアルカンを用いる請求項 3 3 記載の製造法。

3 5. 請求項 1 4、2 2、2 6 もしくは 2 8 記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグからなる医薬。

15 3 6. 排尿障害予防治療剤である請求項 3 5 記載の医薬。

3 7. 前立腺肥大症に伴う排尿障害の予防治療剤である請求項 3 5 記載の医薬。

3 8. 低緊張膀胱による排尿障害の予防治療剤である請求項 3 7 記載の医薬。

3 9. 哺乳動物に対して請求項 1 4、2 2、2 6 もしくは 2 8 記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする排尿障害

20 の予防・治療方法。

4 0. 請求項 1 4、2 2、2 6 もしくは 2 8 記載の化合物又はその塩あるいはそのプロドラッグの排尿障害予防治療剤製造における使用。

4 1.  $\alpha$  アゴニストを負荷した動物モデルを用いることを特徴とするプレッシャー フロー スタディによる排尿障害予防治療作用を有する化合物又はその塩の  
25 スクリーニング方法。

4 2.  $\alpha$  アゴニストがフェニレフリンである請求項 4 1 記載のスクリーニング方法。

43. 請求項41記載のスクリーニング方法で得られる排尿障害予防治療作用を有する化合物またはその塩。

1/1

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Agents for Preventing and/or Treating Dysuria

<130> 3004W00P

<150> JP 2001-402064

<151> 2001-12-28

<150> JP 2002-72027

<151> 2002-03-15

<160> 2

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

ccgaattcgg ctgggaccat ggtgtttctc

30

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

ctgtcgacct ttctgtcct agacttcctc

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13653

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/473, A61P13/00, 13/08, 43/00, C07D471/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/473, A61P13/00, 13/08, 43/00, C07D471/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/018391 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 April, 2000 (06.04.00), Full text & EP 1118322 A1 & JP 2000-169373 A & JP 2001-335576 A	1-11, 13-38, 40
A	JP 9-143182 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June, 1997 (03.06.97), Full text (Family: none)	1-11, 13-38, 40
A	JP 7-330726 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95), Full text (Family: none)	1-11, 13-38, 40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
31 March, 2003 (31.03.03)

Date of mailing of the international search report  
15 April, 2003 (15.04.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13653

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 7-330725 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95), Full text (Family: none)	1-11,13-38, 40
A	EP 607864 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 July, 1994 (27.07.94), Full text & JP 7-206854 A	1-11,13-38, 40
A	EP 562832 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 29 September, 1993 (29.09.93), Full text & JP 6-271569 A & JP 6-41070 A	1-11,13-38, 40
A	WO 99/19326 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99), Full text & AU 9894620 A1	1-11,13-38, 40
A	WO 01/16105 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), Full text & JP 2001-139547 A	1-11,13-38, 40
A	WO 00/51985 A1 (Eisai Co., Ltd.), 08 September, 2000 (08.09.00), Full text & JP 2000-319258 A	1-11,13-38, 40
A	WO 99/42448 A1 (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.), 26 August, 1999 (26.08.99), Example 26 & JP 2002-503724 A	41-43

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13653

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 39

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 and 39 involve methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

None of the combinations of the inventions as set forth in claim 14, claim 22, claim 26, claim 28 and claim 41 has any technical relationship involving the same or corresponding special technical features.

The combination of claim 1 and claim 41 has no technical relationship involving the same or corresponding special technical features.

Such being the case, this international application fails to fulfill the requirement of unity of invention. (Continued to extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/13653

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the Regulations under the PCT, to search.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Although "a compound having both of an acetylcholine esterase inhibitory effect and an  $\alpha 1$  antagonistic effect" is described in claim 1, the scope thereof cannot be specified other than those specifically presented in the description, even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration. Thus, no meaningful international search can be carried out thereon. In this international search, therefor, the international search concerning the "compound having both of an acetylcholine esterase inhibitory effect and an  $\alpha 1$  antagonistic effect" was carried out mainly on the compounds specifically described in Examples in the description.

Claims 14 to 27 involve each an extremely large number of compounds. However, only parts of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as described in PCT Article 5.

Thus, the search was carried out on the parts supported by the description and disclosed therein, i.e., the compounds described in Examples.

On the other hand, complete search was made on claims 28 to 30.

In claim 30, the compounds of Example 39 and the compounds of Example 254 are redundantly described. Moreover, the expression "ethy" in claim 30 (page 507, line 13) is construed as a mistake for "ethyl".

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/473, A61P13/00, 13/08, 43/00,  
C07D471/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/473, A61P13/00, 13/08, 43/00,  
C07D471/06

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2003

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN); REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/018391 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2000.04.06 全文 & EP 1118322 A1 & JP 2000-169373 A & JP 2001-335576 A	1-11, 13-38, 40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31.03.03

国際調査報告の発送日

15.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-143182 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.) 1997. 06. 03 全文 (ファミリーなし)	1-11, 13-38, 40
A	JP 7-330726 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.) 1995. 12. 19 全文 (ファミリーなし)	1-11, 13-38, 40
A	JP 7-330725 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.) 1995. 12. 19 全文 (ファミリーなし)	1-11, 13-38, 40
A	EP 607864 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1994. 07. 27 全文 & JP 7-206854 A	1-11, 13-38, 40
A	EP 562832 A1 (Sankyo Co., Ltd.) 1993. 09. 29 全文 & JP 6-271569 A & JP 6-41070 A	1-11, 13-38, 40
A	WO 99/19326 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 1999. 04. 22 全文 & AU 9894620 A1	1-11, 13-38, 40
A	WO 01/16105 A1 (Eisai Co., Ltd.) 2001. 03. 08 全文 & JP 2001-139547 A	1-11, 13-38, 40

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/51985 A1 (Eisai Co., Ltd.) 2000. 09. 08 全文 & JP 2000-319258 A	1-11, 13-38, 40
A	WO 99/42448 A1 (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.) 1999. 08. 26 EXAMPLE 26 & JP 2002-503724 A	41-43

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 12, 39 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 12, 39 は手術または治療による人体の処置方法を包含するものである。PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 14、請求の範囲 22、請求の範囲 26、請求の範囲 28、請求の範囲 41 に記載の発明は、いずれの組み合わせにおいても同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しない。

請求の範囲 1、請求の範囲 41 の組み合わせにおいても同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しない。

したがって、当該国際出願は、発明の単一性が欠如している。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1には、「アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha$ 1拮抗作用を併有する化合物」なる用語が記載されているが、当該化合物については、出願時の技術常識を勘案しても、明細書に具体的に記載されているもの以外についてはその示す具体的なものの範囲を特定することができないため、有意義な国際調査を行うことができない。したがって、この国際調査では、「アセチルコリンエステラーゼ阻害作用と $\alpha$ 1拮抗作用を併有する化合物」については、明細書中に具体的に実施例として記載されているものを中心に国際調査を行った。

請求の範囲14-27は、それぞれ非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、実施例に記載されたものものについて行った。

また、請求の範囲28-30については、完全な調査を行った。

請求の範囲30には、実施例39の化合物と実施例254の化合物がいずれも重複して記載されている。また、請求の範囲30の「エチ」なる記載（第507頁第13行）は「エチル」の誤記と解される。